

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Bexsero szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben  
B csoportú Meningococcus vakcina (adszorbeált rDNS komponensek)

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy adag (0,5 ml) tartalma:

Rekombináns B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> NHBA fúziós protein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramm
Rekombináns B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> NadA protein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramm
Rekombináns B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> fHbp fúziós protein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramm
Külső membránvezikulák (OMV) a B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> NZ98/254 törzsből, melyet a PorA P1.4-t tartalmazó protein összmennyiségével mérnek <sup>2</sup>	25 mikrogramm

<sup>1</sup> *E. coli* sejtekben rekombináns DNS-technológiával előállítva

<sup>2</sup> alumínium-hidroxidon adszorbeálva (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (Neisseria heparin kötő antigén), NadA (Neisseria adhezin A), fHbp (H-faktor kötő protein)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszpenziós injekció.

Fehér, opálos, folyékony szuszpenzió.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Bexsero 2 hónapos és annál idősebb személyek B csoportú *Neisseria meningitidis* által okozott invazív meningococcus megbetegedése elleni aktív immunizálására javallott. A vakcinálásnál figyelembe kell venni az invazív megbetegedés különböző életkori csoportokban megfigyelhető hatását és a B csoportú törzsek antigén variabilitásának epidemiológiáját a különböző földrajzi területeken. A meghatározott B csoportú törzsek elleni védelemre vonatkozó információkat lásd az 5.1 pontban. Ezt a vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

#### 1. táblázat: Az adagolás összefoglalása

Életkor az első dózis beadásakor	Alapimmunizálás	Az alapimmunizálás dózisaik közötti intervallumok	Emlékeztető oltás
<b>Csecsemők, 2 hónapos és 5 hónapos kor között</b> <sup>a</sup>	Három, egyenként 0,5 ml-es dózis	Legalább 1 hónap	Igen, egy dózis a 12 és 15 hónapos kor közötti életkorban, legalább 6 hónap szünettel az alapimmunizálás és az emlékeztető dózis között <sup>b, c</sup>
<b>Csecsemők, 3 hónapos és 5 hónapos kor között</b>	Két, egyenként 0,5 ml-es dózis	Legalább 2 hónap	
<b>Csecsemők, 6 hónapos és 11 hónapos kor között</b>	Két, egyenként 0,5 ml-es dózis	Legalább 2 hónap	Igen, egy dózis a második életévben, legalább 2 hónap szünettel az alapimmunizálás és az emlékeztető dózis között <sup>c</sup>
<b>Gyermekek, 12 hónapos és 23 hónapos kor között</b>	Két, egyenként 0,5 ml-es dózis	Legalább 2 hónap	Igen, egy dózis, 12-23 hónap szünettel az alapimmunizálás és az emlékeztető dózis között <sup>c</sup>
<b>Gyermekek, 2 éves és 10 éves kor között</b>	Két, egyenként 0,5 ml-es dózis	Legalább 1 hónap	Szükségessége nem igazolt <sup>d</sup>
<b>Serdülők (11 éves kortól) és felnőttek*</b>	Két, egyenként 0,5 ml-es dózis	Legalább 1 hónap	Szükségessége nem igazolt <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Az első dózist 2 hónapos életkor betöltése után kell beadni. A Bexsero biztonságosságát és hatásosságát 8 hetesnél fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

<sup>b</sup> Késés esetén az emlékeztető oltás nem adható be a 24 hónapos életkor betöltése után.

<sup>c</sup> Lásd 5.1 pont. A további emlékeztető dózisok szükségességét és időzítését nem állapították meg.

<sup>d</sup> Lásd 5.1 pont.

\* Nem állnak rendelkezésre adatok 50 évesnél idősebb felnőttekre vonatkozóan.

### Az alkalmazás módja

A vakcina mély intramuscularis injekcióként kerül beadásra, csecsemőknek lehetőleg a comb anterolaterális oldalára, idősebb alanyoknál pedig a felkar deltaizmának területére.

Külön beadási helyet kell használni, ha egy időben többféle vakcina kerül beadásra.

A vakcina nem adható be intravénásan, subcutan módon vagy intradermalisan, és nem keverhető más vakcinákkal ugyanabban a fecskendőben.

A vakcina alkalmazás előtti kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

## 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Más vakcinához hasonlóan, a Bexsero beadását súlyos, akut, lázas betegségben szenvedő alanyoknál el kell halasztani. Egy kisebb fertőzés (pl. megfázás) fennállása azonban nem indokolja a vakcináció elhalasztását.

Ne fecskendezze be intravascularisan!

Mint minden injekció formájában adható vakcina esetében, a megfelelő gyógyszeres kezelésnek és orvosi felügyeletnek mindig rendelkezésre kell állnia a vakcina beadását követően fellépő anaphylaxiás reakciók kezelésére.

Szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vasovagalis reakciók (ájulás), hyperventilatio vagy stresszel kapcsolatos reakciók fordulhatnak elő a vakcina beadása kapcsán, a túszúrásra adott pszichés válaszként (lásd 4.8 pont). Fontos megtenni a szükséges óvintézkedéseket, hogy ájulás esetén ne történjen sérülés.

Ez a vakcina nem adható thrombocytopeniában szenvedő személyeknek, illetve semmilyen olyan véralvadási zavar esetén, amely miatt az intramuscularis injekció ellenjavallt lenne, kivéve, ha a lehetséges előny egyértelműen nagyobb, mint a beadás kockázata.

Minden más vakcinához hasonlóan előfordulhat, hogy a Bexsero-val végzett vakcináció sem feltétlenül biztosít védelmet az összes beoltott személy számára.

Nem várható, hogy a Bexsero a B csoportú meningococcus valamennyi cirkuláló törzsével szemben védelmet nyújt (lásd 5.1 pont).

Mint sok vakcina esetében, az egészségügyi szakembereknek tudatában kell lenniük annak, hogy a csecsemők és a (2 évnél fiatalabb) gyermekek vakcinációja után hőmérséklet-emelkedés fordulhat elő. Lázcillapítók profilaktikus adása a vakcinációval egyidejűleg és röviddel azt követően csökkentheti a vakcináció utáni lázas reakciók előfordulását és intenzitását. A lázcillapítók adását a csecsemőkre és a (2 évnél fiatalabb) gyermekekre vonatkozó helyi irányelvek szerint kell megkezdni.

Immunszuppresszív kezelés, genetikai rendellenesség vagy egyéb ok miatt csökkent immunválasz-készségű alanyok csökkent antitest-válasszal reagálhatnak az aktív immunizálásra. Rendelkezésre állnak immunogenitási adatok komplement-hiányos, aspleniás vagy lépműködési zavarban szenvedő egyéneknél (lásd 5.1 pont).

Nem állnak rendelkezésre adatok a Bexsero 50 évesnél idősebb, illetve kevés adat áll rendelkezésre a Bexsero krónikus egészségügyi problémával küzdő alanyoknál történő alkalmazására vonatkozóan.

Az apnoe esetleges kockázata, illetve a légzés 48–72 órán keresztül történő monitorozásának szükségessége megfontolandó akkor, ha az alapimmunizálást koraszülött (a terhesség 28. hetében vagy az előtt született) csecsemőknél végzik, különösen akkor, ha az anamnézisben éretlen tüdő szerepel. Mivel a vakcináció haszna a csecsemők ezen csoportjában nagy, az oltás beadását nem szabad visszatartani vagy késleltetni.

A fecskendő hegyének kupakja természetes gumilátxet tartalmazhat. Bár az allergiás reakciók kialakulásának kockázata rendkívül alacsony, az egészségügyi szakembernek mérlegelni kell az előny–kockázat arányát, mielőtt ezt a vakcinát olyan alanyoknak adná be, akiknek a kórtörténetében latex-túlérzékenység szerepel.

A gyártás korai szakaszában kanamicin kerül felhasználásra, de a gyártás későbbi szakaszában az kivonásra kerül. Ha jelen van, a kanamicin szintje a végleges vakcinában kevesebb, mint 0,01 mikrogramm dózisonként.

A Bexsero biztonságos alkalmazását kanamicin-érzékeny személyek esetében nem igazolták.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

### Alkalmazás más vakcinákkal együtt

A Bexsero bármely következő vakcina antigénnel adható egyidejűleg akár monovalens, akár kombinációs vakcinaként: diphtheria, tetanus, acellularis pertussis, B típusú *Haemophilus influenzae*, inaktivált poliomyelitis, hepatitis B, heptavalens pneumococcus konjugátum, kanyaró, mumpsz, rubeola, varicella és CRM konjugált C csoportú meningococcus.

A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az önmagukban adott rutin vakcinákhoz viszonyított nem rosszabb antitestválasz-arányok alapján az együttesen adott rutin vakcinák immunválaszait az egyidejűleg adott Bexsero vakcina nem befolyásolta. Nem konzisztens eredményeket kaptak több vizsgálatban is az inaktivált 2-es típusú poliovírusra és a pneumococcus 6B szerotípus konjugátumra, illetve a pertussis pertaktin antigénre termelt alacsonyabb antitest-titerek is feljegyeztek, de ezek az adatok nem jeleznek klinikailag jelentős kölcsönhatást.

Mivel a Bexsero és a fent említett vakcinák együttadásakor a láz kialakulásának, az injekció beadási helyén kialakuló érzékenységeknek, az étkezési szokások megváltozásának és az irritabilitásnak fokozott a kockázata, lehetőség szerint megfontolandó a vakcinák külön történő beadása. A paracetamol profilaktikus alkalmazása csökkenti a láz előfordulását és súlyosságát anélkül, hogy akár a Bexsero, akár a rutin vakcinák immunogenitását befolyásolná. A paracetamolon kívül más lázcsillapítók immunválaszra gyakorolt hatását nem tanulmányozták.

A Bexsero és a fentiekől eltérő vakcinák együttes adását nem tanulmányozták.

Ha más vakcinákkal együtt adják, a Bexsero vakcinát külön helyre kell beadni (lásd 4.2 pont).

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

Nem áll rendelkezésre elegendő klinikai adat a terhességi expozícióról.

A terhes nőkre gyakorolt potenciális kockázat nem ismert. A vakcinációt mindamellet nem szabad visszatartani, ha a meningococcus fertőzés expozíciójának egyértelmű kockázata áll fenn.

Nem volt bizonyíték a maternális vagy magzati toxicitásra, illetve nem tapasztaltak a vemhességet, a maternális viselkedést, a nőtények termékenységét vagy az ellés utáni fejlődést érintő hatást egy olyan vizsgálatban, amelyben nőtény nyulak Bexsero vakcinát kaptak, a humán dózis körülbelül tízszeresében, a testtömeg alapján arányosított ekvivalens mennyiséget tekintve.

### Szoptatás

Nem áll rendelkezésre információ a vakcina biztonságosságával kapcsolatban a szoptatás alatt az anyákra és gyermekükre nézve. Az előny-kockázat arányt vizsgálni kell, mielőtt döntés születne a szoptatás alatti immunizálással kapcsolatban.

Nem tapasztaltak mellékhatásokat vakcinált anyanyulaknál vagy utódaiknál a szoptatás 29 napja alatt. A Bexsero immunogén volt a szoptatás előtt vakcinált anyaállatokban, az utódokban pedig antitesteket mutattak ki, de az antitestszintet nem határozták meg a tejben.

### Termékenység

Nincsenek humán termékenységi adatok.

Állatkísérletekben nem tapasztaltak a nőtény termékenységre gyakorolt hatást.

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Bexsero nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindamelllett a 4.8 „Nemkívánatos hatások, mellékhatások” pontban említett hatások közül néhány átmenetileg befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A Bexsero biztonságosságát 17 vizsgálatban, ebből 10 randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, 10 565 olyan vizsgálati alanyánál (2 hónapos kortól), aki legalább egy dózis Bexsero-t kapott. A Bexsero-t kapók között 6837 csecsemő és kisgyermek (2 éves kor alatt), 1051 gyermek (2–10 éves), illetve 2677 serdülő és felnőtt volt. Azok közül a vizsgálati alanyok közül, akik csecsemőként Bexsero alapimmunizálást kaptak, 3285-en kaptak a második életévükben emlékeztető dózist.

A csecsemőknél és gyermekeknél (2 éves kor alatt) a klinikai vizsgálatokban megfigyelt leggyakoribb helyi és szisztémás mellékhatás az injekció beadási helyének érzékenysége és erythémája, valamint a láz és az irritabilitás volt.

A klinikai vizsgálatokban a 2, 4 és 6 hónapos életkorban beoltott csecsemők esetében a vizsgálati alanyok 69-79%-ánál számoltak be lázról ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) olyankor, amikor a Bexsero vakcinát rutin vakcinákkal együtt adták be (amelyek a következő antigéneket tartalmazták: pneumococcus heptavalens konjugátum, diphtheria, tetanus, acellularis pertussis, hepatitis B, inaktivált poliomyelitis és B típusú *Haemophilus influenzae*), miközben a rutin vakcinákat önmagában kapó vizsgálati alanyoknál 44-59% volt ez a gyakoriság. A lázcsillapítók alkalmazásának magasabb arányát is jelentették azoknál a csecsemőknél, akiket a Bexsero vakcinával és rutin vakcinákkal oltottak be. Amikor a Bexsero vakcinát önmagában adták, a láz gyakorisága hasonló volt a klinikai vizsgálatok során csecsemőknél alkalmazott rutin vakcinákhoz társuló láz gyakoriságához. A láz előfordulása általában előre jelezhető mintát követett, amely többségében a vakcinációt követő nappal megszűnt.

A serdülőknél és felnőtteknél megfigyelt leggyakoribb helyi és szisztémás mellékhatás az injekció beadási helyének fájdalma, rossz közérzet és fejfájás volt.

A vakcinálási sorozat egymást követő dózisainál nem figyelték meg a mellékhatások előfordulásának vagy súlyosságának növekedését.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A legalább valószínűsíthetően a vakcinációhoz társuló (az alapimmunizálást vagy az emlékeztető dózist követő) mellékhatások gyakoriságuk alapján kerülnek felsorolásra.

A gyakoriságok meghatározása a következő:

Nagyon gyakori: ( $\geq 1/10$ )

Gyakori: ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Nem gyakori: ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )

Ritka: ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ )

Nagyon ritka: ( $< 1/10\ 000$ )

Nem ismert: (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A klinikai vizsgálati jelentéseken felül a Bexsero forgalomba hozatalát követően világszerte önkéntes alapon beérkezett mellékhatás jelentések is szerepelnek a listában. Mivel ezeket a reakciókat bizonytalan

méretű populációból önkéntes alapon jelentették, nem mindig lehetséges gyakoriságuk megbízható becslése, így következésképpen a „nem ismert” gyakorisági kategóriában kerülnek felsorolásra.

## **Csecsemők és gyermekek (10 éves korig)**

### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: allergiás reakciók (beleértve az anafilaxiás reakciókat is)

### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: evészavar

### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: álmoság, szokatlan sírás, fejfájás

Nem gyakori: görcsrohamok (beleértve a lázas görcsrohamokat is)

Nem ismert: hypotóniás-hyporesponsív epizód, meningeális irritáció (a meningeális irritáció jeleit, mint a nyakmerevséget vagy a photophobiát szórványosan jelentették röviddel az oltást követően.

Ezek a tünetek enyhék és átmeneti jellegűek voltak).

### Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: sápadtság (emlékeztető oltás után ritka)

Ritka: Kawasaki-betegség

### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: hasmenés, hányás (emlékeztető oltás után nem gyakori)

### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: kiütés (12–23 hónapos kisgyermekek) (emlékeztető oltás után nem gyakori)

Gyakori: kiütés (2–10 éves csecsemők és gyermekek)

Nem gyakori: ekcéma

Ritka: urticaria

### A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: arthralgia

### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: láz ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), az injekció beadási helyének érzékenysége (beleértve az injekció beadási helyének kifejezett érzékenységét, amely sírással jár az oltott végtag mozgásakor), az injekció beadási helyének erythemája, az injekció beadási helyének duzzanata, az injekció beadási helyének induratiója, irritabilitás

Nem gyakori: láz ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )

Nem ismert: reakciók az injekció beadásának helyén (beleértve az oltott végtag kiterjedt duzzanatát, hólyagokat az injekció beadási helyén vagy körülötte és az injekció helyén kialakuló csomót, ami több mint egy hónapig fennállhat).

## **Serdülők (11 éves kortól) és felnőttek**

### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: allergiás reakciók (beleértve az anafilaxiás reakciókat is)

### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: fejfájás

Nem ismert: ájulás vagy vasovagális válasz az injekcióra, meningeális irritáció (a meningeális irritáció jeleit, mint a nyakmerevséget vagy a photophobiát szórványosan jelentették röviddel az oltást követően. Ezek a tünetek enyhék és átmeneti jellegűek voltak).

### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: hányinger

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei  
Nagyon gyakori: myalgia, arthralgia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: az injekció beadási helyének fájdalma (beleértve az injekció beadási helyének erős fájdalmát, amely azzal jár, hogy a beteg nem tudja rendes napi tevékenységét elvégezni), az injekció beadási helyének duzzanata, az injekció beadási helyének induratiója, az injekció beadási helyének erythemája, rossz közérzet

Nem ismert: láz, reakciók az injekció beadásának helyén (beleértve az oltott végtag kiterjedt duzzanatát, hólyagokat az injekció beadási helyén vagy körülötte és az injekció helyén kialakuló csomót, ami több mint egy hónapig fennállhat).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túlادagolás**

A túlادagolásra vonatkozó tapasztalatok korlátozottak. Túlادagolás esetén az életfunkciók monitorozása és a lehetséges tüneti kezelés javasolt.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: meningococcus vakcinák, ATC kód: J07AH09

Hatásmechanizmus

A Bexsero vakcinával történő immunizáció célja olyan baktericid antitestek termelésének serkentése, amelyek felismerik az NHBA, NadA, fHbp és PorA P1.4 (a külső membránvezikula összetevőben jelen lévő immundomináns antigén) vakcina antigéneket, és amelyek várhatóan védelmet nyújtanak az invazív meningococcus betegséggel szemben. Mivel ezek az antigének eltérő módon expresszálódnak a különböző törzsek felszínén, azok a meningococcusok, amelyek elégséges mértékben expresszálják ezeket, elpusztulnak a vakcina hatására képződött antitestektől. A meningococcus-antigén-tipizáló rendszert (Meningococcal Antigen Typing System, MATS) azért fejlesztették ki, hogy a B csoportú meningococcus baktériumok különböző törzseinek antigénprofilját összefüggésbe hozzák a törzsek elpusztításával a humán komplement alkalmazásával végzett szérumbaktericid vizsgálatban (hSBA). Egy körülbelül 1000, különböző B csoportú invazív meningococcus izolátumon – amelyet 2007-2008-ban gyűjtöttek öt európai országban – végzett felmérés eredményei szerint a B csoportú meningococcus izolátumok (országtól függően) 73–87%-a rendelkezett olyan, megfelelő MATS antigénprofillal, amelyre a vakcina hatása kiterjedt. Összességében a körülbelül 1000 törzs 78%-a (95%-os konfidenciahatár 63-90%-ból) volt valószínűsíthetően fogékony a vakcina által indukált antitestekre.

Klinikai hatásosság

A Bexsero hatásosságát nem vizsgálták klinikai vizsgálatokban. A vakcina hatásosságára az egyes vakcina antigénekre adott szérumbaktericid antitestválasz kiváltásának kimutatásával következtettek (lásd Immunogenitás pont).

Immunogenitás



Az egyes vakcina antigénekre – NadA, fHbp, NHBA és PorA P1.4 – adott szérumbaktericid antitestválaszt négy B csoportú meningococcus referenciatörzs készletének alkalmazásával értékelték. Az ezen törzsek elleni baktericid antitesteket a komplementforrásként humán szérumbaktericid vizsgálattal (hSBA) mérték. Nem állnak rendelkezésre adatok az NHBA-hoz használt referenciatörzset alkalmazó összes vakcina adagolási rendből.

A legtöbb elsődleges immunogenitási vizsgálat randomizált, kontrollós, multicentrumos klinikai vizsgálat volt. Az immunogenitást csecsemőknél, gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél értékelték.

#### Immunogenitás csecsemőknél és gyermekeknél

Csecsemőknél végzett vizsgálatokban a részt vevők három dózis Bexsero vakcinát kaptak vagy 2, 4 és 6, vagy 2, 3 és 4 hónapos korban, illetve emlékeztető dózist a második életévben, legkorábban 12 hónapos korban. Szérumbaktericid antitesteket a vakcináció előtt, egy hónappal a harmadik vakcinációt követően (lásd 2. táblázat), és egy hónappal az emlékeztető vakcináció után (lásd 3. táblázat) is. Egy kiterjesztett vizsgálatban az immunválasz perzisztenciáját értékelték egy évvel az emlékeztető dózis után (lásd 3. táblázat). Korábban olyan nem vakcinált gyermekek is kaptak két dózist a második életévben, akiknél az antitest-perzisztenciát a második dózis után egy évvel mérték meg (lásd 4. táblázat). A két dózis utáni immunogenitást egy csecsemőknél végzett másik vizsgálatban szintén dokumentálták, amelyben a csecsemők kora a bevonáskor 6–8 hónap volt (lásd 4. táblázat).

Egy klinikai vizsgálatban 3-5 hónapos csecsemőknél értékelték az egy emlékeztető oltással kiegészített kétadagos oltási sorozatot.

#### Immunogenitás 2 hónap és 5 hónap közti korú csecsemőknél

##### *Háromadagos alapimmunizálás, melyet egy emlékeztető oltás követ*

Az egy hónappal a három dózis Bexsero vakcina után mért immunogenitási eredményeket – amelyeket a 2, 3 és 4, illetve a 2, 4 és 6 hónapos korban adtak be – a 2. táblázat foglalja össze. A meningococcus referenciatörzsekkel szembeni baktericid antitestválaszok egy hónappal a harmadik vakcináció után az fHbp, a NadA és a PorA P1.4 antigének esetében mindkét Bexsero vakcinációs ütemezés mellett magasak voltak. Az NHBA antigénnel szembeni baktericid válasz is magas volt a 2, 4 és 6 hónapos adagolási rend alapján beoltott csecsemők esetében, de ez az antigén kevésbé tűnt immunogénnek a 2, 3, 4 hónapos adagolási rendben. Az NHBA antigén ennél az adagolási rendnél tapasztalt, csökkent immunogenitásának klinikai következményei nem ismertek.

**2. táblázat: Szérum baktericid antitestválasz 1 hónappal a harmadik dózis Bexsero vakcinációt követően, amelyet a 2, 3, 4, illetve 2, 4 és 6 hónapos korban adtak**

Antigén		V72P13 vizsgálat 2, 4, 6 hónap	V72P12 vizsgálat 2, 3, 4 hónap	V72P16 vizsgálat 2, 3, 4 hónap
<b>fHbp</b>	szeropozitív %* (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)
<b>NadA</b>	szeropozitív % (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)
<b>PorA P1.4</b>	szeropozitív % (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)
<b>NHBA</b>	szeropozitív % (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)

\* szeropozitív % = azon alanyok aránya, akik elérték a hSBA  $\geq$  1:5 értéket.

\*\* GMT = geometriai átlagtiter (geometric mean titer).

A baktericid antitest-perzisztenciára vonatkozó adatokat 8 hónappal a 2, 3 és 4 hónapos korban adott Bexsero vakcináció, illetve 6 hónappal a 2, 4 és 6 hónapos korban adott Bexsero vakcináció után (emlékeztető oltás előtti időpont), továbbá az emlékeztető oltás adatait a 12 hónapos korban beadott negyedik dózis Bexsero vakcina után a 3. táblázat foglalja össze. Az egy évvel az emlékeztető dózis utáni immunválasz-perzisztenciára vonatkozó adatok szintén a 3. táblázatban kerülnek bemutatásra.

**3. táblázat: Szérum baktericid antitestválaszok a 2, 3 és 4, illetve a 2, 4 és 6 hónapos korban adott alapimmunizálás után 12 hónapos korban adott emlékeztető oltást követően, illetve a baktericid antitest-perzisztencia egy évvel az emlékeztető oltás után**

Antigén		2, 3, 4, 12 hónap	2, 4, 6, 12 hónap
fHbp	emlékeztető oltás előtt* szeropozitív %** (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 hónappal az emlékeztető oltás után szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 hónappal az emlékeztető oltás után szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	emlékeztető oltás előtt szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 hónappal az emlékeztető oltás után szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	N=421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
	12 hónappal az emlékeztető oltás után szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	emlékeztető oltás előtt szeropozitív % (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 hónappal az emlékeztető oltás után szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 hónappal az emlékeztető oltás után szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	emlékeztető oltás előtt szeropozitív % (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 hónappal az emlékeztető oltás után szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 hónappal az emlékeztető oltás után szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=291 36% (31-42) 3,35 (2,88-3,9)

\* az emlékeztető oltás előtti időpont a baktericid antitest-perzisztenciát mutatja 8 hónappal a 2, 3 és 4 hónapos korban adott Bexsero vakcinációt, illetve 6 hónappal a 2, 4 és 6 hónapos korban adott Bexsero vakcinációt követően.

\*\* szeropozitív % = azon alanyok aránya, akik elérték a hSBA  $\geq$  1:5 értéket.

\*\*\* GMT = geometriai átlagtiter (geometric mean titer).

A PorA P1.4 és fHbp antigének elleni antitestek titerének csökkenését figyelték meg (9–10%, illetve 12-20% értékig a hSBA  $\geq$  1:5 értékű alanyoknál) egy további vizsgálatban, amelyben olyan 4 éves gyermekeket értékelték, akik teljes alapimmunizálást és emlékeztető sémát kaptak csecsemőként. Ugyanebben a vizsgálatban egy további dózisra kialakuló válasz az immunmemóriát jelezte, mivel az alanyok 81-95%-a elérte a hSBA  $\geq$  1:5 szintet a PorA P1.4 ellen és 97–100%-a fHbp antigének ellen a további oltást követően. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentőségét, illetve a hosszabb távú protektív immunitás fenntartásához további emlékeztető dózisok szükségességét nem igazolták.

### *Kétadagos alapimmunizálás, melyet egy emlékeztető oltás követ*

Egy további 3. fázisú klinikai vizsgálatban vizsgálták az immunogenitást két- (3,5 hónapos és 5 hónapos korban beadott) vagy háromadagos (2,5 hónapos, 3,5 hónapos és 5 hónapos korban beadott) Bexsero alapimmunizálás, és egy emlékeztető oltás után azoknál a csecsemőknél, akiknél 2-5 hónapos kor között kezdték meg az oltássorozatot. A szeropozitív alanyok százalékos aránya (azaz akik legalább 1:4-es hSBA-t értek el) 44% és 100% között volt egy hónappal a második adag beadása után és 55% és 100% között volt egy hónappal a harmadik adag beadását követően. Az utolsó adag beadása után 6 hónappal beadott emlékeztető oltás után 1 hónappal a szeropozitív alanyok százalékos aránya 87% és 100% között volt a kétadagos oltási sorozat esetében, és 83% és 100% között volt a háromadagos oltási sorozat esetében.

Az antitestek jelenlétét egy kiterjesztett, 3-4 éves életkorú gyermekeknél végzett vizsgálatban értékelték. Az alanyok összevethető százaléka volt szeropozitív 2-3 évvel a korábban beadott, vagy kétadagos oltási sorozat után, melyet egy Bexsero emlékeztető oltás követett (35% és 91% közötti érték) vagy háromadagos oltási sorozat után, melyet egy emlékeztető oltás követett (36% és 84% közötti érték). Ugyanebben a vizsgálatban 2-3 évvel az emlékeztető oltás után beadott kiegészítő oltásra adott válasz immunológiai memória meglétét jelzi, az összes Bexsero antigénre adott jelentős antitest válasz alapján, a felsorolás sorrendjében 81%-100%-os és 70%-99%-os értékekkel. Ezek a megfigyelések konzisztensek voltak a csecsemőkorban adott megfelelő alapimmunizálással mind a kétadagos, mind a háromadagos alapimmunizálási sorozat esetében, melyet egy Bexsero emlékeztető oltás követett.

### Immunogenitás 6–11 hónapos csecsemőknél és 12–23 hónapos gyermekeknél

Az immunogenitást 6 hónap és 23 hónap közötti életkorú gyermekeknek két hónap különbséggel adott két dózis után két vizsgálatban dokumentálták, amelyek eredményeit a 4. táblázat foglalja össze. Az egyes vakcina antigének elleni szerológiai válaszarányok és a hSBA GMT magasak voltak, és hasonlóak a 6–8 hónapos csecsemőknek, illetve a 13–15 hónapos gyermekeknek adott kétdózisos sorozat utáni értékekhez. A 4. táblázat a 13 és 15 hónapos korban kapott két adag után egy évvel tapasztalható antitest-perzisztenciát is összegzi.

**4. táblázat: Szérum baktericid antitestválaszok a 6 és 8 hónapos korban vagy 13 és 15 hónapos korban kapott Bexsero vakcinációt követően, illetve baktericid antitest-perzisztencia egy évvel a 13 és 15 hónapos korban kapott két adag után**

Antigén		Kor	
		6–11 hónapos kor	12–23 hónapos kor
		Vakcinálási kor	
		6, 8 hónap	13, 15 hónap
fHbp	<u>1 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív %* (95% CI) hSBA GMT** (95% CI)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	<u>12 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	<u>1 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	<u>12 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	<u>1 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	<u>12 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	<u>1 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	<u>12 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

\* szeropozitív % = azon alanyok aránya, akik hSBA  $\geq$  1:4 értéket értek el (6-11 hónapos korban), illetve hSBA  $\geq$  1:5 értéket értek el (12-23 hónapos és 2-10 éves korban).

\*\* GMT = geometriai átlagtiter (geometric mean titer).

#### Immunogenitás 2-10 éves gyermekeknél

Két 3. fázisú klinikai vizsgálatban az egy vagy két hónapos különbséggel beadott két Bexsero adag utáni immunogenitást értékelték 2-10 éves gyermekeknél. Az első vizsgálatban, melynek eredményei az 5. táblázatban kerültek összefoglalásra, a résztvevők a Bexsero két adagját két hónapos különbséggel kapták meg. A szerológiai válaszarányok és a hSBA GMT-k a gyermekekben magasak voltak mindegyik vakcina antigénre a 2 adagos oltási sorozat után (5. táblázat).

**5. táblázat: Szérum baktericid antitestválaszok a 2-10 éves korban beadott Bexsero második adagjának beadása után 1 hónappal, a 0, 2 hónapos oltási sort követve**

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

\* Szeropozitív % = azon alanyok százalékos aránya, akik hSBA  $\geq$  1:4 értéket (az fHbp, NadA, PorA P1.4 antigének referencia törzseivel szemben) és hSBA  $\geq$  1:5 értéket értek el (az NHBA antigén referencia törzsével szemben).

\*\* GMT = geometriai átlagtiter (geometric mean titer).

Az alanyok nagy százaléka szeropozitív volt a második vizsgálatban, amelyben a Bexsero két adagját egy hónap különbséggel adták be. A korai immunválaszt is megvizsgálták az első adag után. A szeropozitív alanyok (azaz akik legalább 1:4 hSBA értéket értek el) százalékos aránya a vizsgált törzsek esetében 46% és 95% közötti tartományban volt egy hónappal az első adag beadását követően, és 69% és 100% közötti tartományban volt egy hónappal a második adag beadását követően (6. táblázat).

**6. táblázat: Szérum baktericid antitestválaszok 2-10 éves korban beadott Bexsero második adagjának beadása után 1 hónappal, a 0, 1 hónapos oltási sort követve**

Antigén		35-47 hónapos kor	4-7 éves kor	8-10 éves kor
<b>fHbp</b>	Szeropozitív %* (95% CI)	N = 98 100% (96,3-100)	N = 54 98% (90,1-99,95)	N = 34 100% (89,7-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	107 (84-135)	76,62 (54-108)	52,32 (34-81)
<b>NadA</b>	Szeropozitív % (95% CI)	N = 98 100% (96,3-100)	N = 54 100% (93,4-100)	N = 34 100% (89,7-100)
	hSBA GMT (95% CI)	631 (503-792)	370,41 (264-519)	350,49 (228-540)
<b>PorA P1.4</b>	Szeropozitív % (95% CI)	N = 98 100% (96,3-100)	N = 54 100% (93,4-100)	N = 33 100% (89,4-100)
	hSBA GMT (95% CI)	34 (27-42)	30,99 (28-49)	30,75 (20-47)
<b>NHBA</b>	Szeropozitív % (95% CI)	N = 91 75% (64,5-83,3)	N = 52 69% (54,9-81,3)	N = 34 76% (58,8-89,3)
	hSBA GMT (95% CI)	12 (7,57-18)	9,33 (5,71-15)	12,35 (6,61-23)

\* Szeropozitív % = azon alanyok százalékos aránya, akik hSBA  $\geq$  1:4 értéket (az fHbp, NadA, PorA P1.4 antigének referencia törzseivel szemben) és hSBA  $\geq$  1:5 értéket értek el (az NHBA antigén referencia törzsével szemben).

\*\* GMT = geometriai átlagtiter.

#### Immunogenitás serdülőknél (11 éves kortól) és felnőtteknél

A serdülők két dózis Bexsero vakcinát kaptak egy, két vagy hat hónapos időintervallummal az egyes dózisok között. Ezeket az adatokat az 7. és 8. táblázat foglalja össze.

Felnőttek körében végzett vizsgálatokban az adatokat két dózis Bexsero vakcina adása után vették fel, egy hónapos, illetve két hónapos intervallummal az egyes dózisok között (lásd 9. táblázat).

A két dózis egy vagy két hónapos intervallummal történő adásának vakcinálási ütemezése hasonló immunválaszt adott a felnőtteknél és a serdülőknél egyaránt. Hasonló válaszokat figyeltek meg azoknál a serdülőknél is, akik két dózis Bexsero vakcinát kaptak hat hónapos időintervallummal.

**7. táblázat: Szérum baktericid antitestválaszok serdülőknél egy hónappal a két dózis Bexsero vakcina beadását követően, amely különböző kétdózisú ütemezés szerint történt, illetve baktericid antitest-perzisztencia 18–23 hónappal a második dózis után**

Antigén		0, 1 hónap	0, 2 hónap	0, 6 hónap
<b>fHbp</b>	1 hónappal a 2. dózis után	N=638	N=319	N=86
	szeropozitív %* (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 hónappal a 2. dózis után	N=102	N=106	N=49
	szeropozitív % (95% CI)	82% (74–89)	81% (72–88)	84% (70–93)
	hSBA GMT (95% CI)	29 (20–42)	34 (24–49)	27 (16–45)
<b>NadA</b>	1 hónappal a 2. dózis után	N=639	N=320	N=86
	szeropozitív % (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 hónappal a 2. dózis után	N=102	N=106	N=49
	szeropozitív % (95% CI)	93% (86–97)	95% (89–98)	94% (83–99)
	hSBA GMT (95% CI)	40 (30–54)	43 (33–58)	65 (43–98)
<b>PorA P1.4</b>	1 hónappal a 2. dózis után	N=639	N=319	N=86
	szeropozitív % (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 hónappal a 2. dózis után	N=102	N=106	N=49
	szeropozitív % (95% CI)	75% (65–83)	75% (66–83)	86% (73–94)
	hSBA GMT (95% CI)	17 (12–24)	19 (14–27)	27 (17–43)
<b>NHBA</b>	1 hónappal a 2. dózis után	N=46	N=46	-
	szeropozitív % (95% CI)	100% (92–100)	100% (92–100)	-
	hSBA GMT (95% CI)	99 (76–129)	107 (82–140)	-

\* szeropozitív % = azon alanyok százalékos aránya, akik elérték a hSBA  $\geq$  1:4 értéket.

\*\* GMT = geometriai átlagtiter.

A serdülők bevonásával végzett vizsgálatban a két dózis Bexsero vakcinát követő baktericid választ az 1:4 alatti, illetve az 1:4-nél nagyobb vagy azzal egyenlő kiindulási hSBA-érték szerint rétegezték. A szerológiai válaszarányokat és azon alanyok százalékos arányát, akik a kiindulási értékhez képest legalább négyszeres hSBA-titer emelkedést mutattak egy hónappal a második dózis Bexsero vakcina után, a 8. táblázat foglalja össze. A Bexsero vakcinációt követően az alanyok nagy százaléka szeropozitív volt, és a hSBA titer négyszeres emelkedését érte el, függetlenül a vakcináció előtti állapotától.



**8. táblázat: Szerológiai választ és a baktericid titerek legalább négyszeres emelkedését mutató serdülők aránya egy hónappal a két dózis Bexsero vakcinációt követően, amelyeket különböző kétdózisos adagolási rendek szerint adtak be – a vakcináció előtti titerek szerint rétegezve**

Antigén			0, 1 hónap	0, 2 hónap	0, 6 hónap
<b>fHbp</b>	szeropozitív %* a 2. dózis után (95% CI)	vakcináció előtti titer <1:4	N=369 100% (98–100)	N=179 100% (98–100)	N=55 100% (94–100)
		vakcináció előtti titer ≥1:4	N=269 100% (99–100)	N=140 100% (97–100)	N=31 100% (89–100)
	4-szeres emelkedés a 2. dózis után, % (95% CI)	vakcináció előtti titer <1:4	N=369 100% (98–100)	N=179 100% (98–100)	N=55 100% (94–100)
		vakcináció előtti titer ≥1:4	N=268 90% (86–93)	N=140 86% (80–92)	N=31 90% (74–98)
<b>NadA</b>	szeropozitív % a 2. dózis után (95% CI)	vakcináció előtti titer <1:4	N=427 100% (99–100)	N=211 99% (97–100)	N=64 98% (92–100)
		vakcináció előtti titer ≥1:4	N=212 100% (98–100)	N=109 100% (97–100)	N=22 100% (85–100)
	4-szeres emelkedés a 2. dózis után, % (95% CI)	vakcináció előtti titer <1:4	N=426 99% (98–100)	N=211 99% (97–100)	N=64 98% (92–100)
		vakcináció előtti titer ≥1:4	N=212 96% (93–98)	N=109 95% (90–98)	N=22 95% (77–100)
<b>PorA P1.4</b>	szeropozitív % a 2. dózis után (95% CI)	vakcináció előtti titer <1:4	N=427 100% (98–100)	N=208 100% (98–100)	N=64 100% (94–100)
		vakcináció előtti titer ≥1:4	N=212 100% (98–100)	N=111 100% (97–100)	N=22 100% (85–100)
	4-szeres emelkedés a 2. dózis után, % (95% CI)	vakcináció előtti titer <1:4	N=426 99% (98–100)	N=208 100% (98–100)	N=64 100% (94–100)
		vakcináció előtti titer ≥1:4	N=211 81% (75–86)	N=111 77% (68–84)	N=22 82% (60–95)
<b>NHBA</b>	szeropozitív % a 2. dózis után (95% CI)	vakcináció előtti titer <1:4	N=2 100% (16–100)	N=9 100% (66–100)	-
		vakcináció előtti titer ≥1:4	N=44 100% (92–100)	N=37 100% (91–100)	-
	4-szeres emelkedés a 2. dózis után, % (95% CI)	vakcináció előtti titer <1:4	N=2 100% (16–100)	N=9 89% (52–100)	-
		vakcináció előtti titer ≥1:4	N=44 30% (17–45)	N=37 19% (8–35)	-

\* szeropozitív % = azon alanyok százalékos aránya, akik elérték a hSBA ≥ 1:4 értéket.

**9. táblázat: Szérum baktericid antitestválaszok felnőtteknél két dózis Bexsero vakcina beadását követően, amely különböző kétdózisú ütemezés szerint történt**

Antigén		0, 1 hónap	0, 2 hónap
fHbp	1 hónappal a 2. dózis után	N=28	N=46
	szeropozitív %* (95% CI)	100% (88–100)	100% (92–100)
	hSBA GMT** (95% CI)	100 (75–133)	93 (71–121)
NadA	1 hónappal a 2. dózis után	N=28	N=46
	szeropozitív % (95% CI)	100% (88–100)	100% (92–100)
	hSBA GMT (95% CI)	566 (338–948)	144 (108–193)
PorA P1.4	1 hónappal a 2. dózis után	N=28	N=46
	szeropozitív % (95% CI)	96% (82–100)	91% (79–98)
	hSBA GMT (95% CI)	47 (30–75)	32 (21–48)

\* szeropozitív % = azon alanyok százalékos aránya, akik elérték a hSBA  $\geq$  1:4 értéket.

\*\* GMT = geometriai átlagtiter.

Az NHBA antigénre adott szérum baktericid antitestválaszt nem értékelték ki.

#### Immunogenitás speciális betegcsoportokban

##### *Komplement-hiányos, aspleniás vagy lépműködési zavarban szenvedő gyermekek és serdülők*

Egy fázis 3 klinikai vizsgálatban komplement-hiányban szenvedő (40), aspleniás vagy lépműködési zavarban szenvedő (107) 2-17 éves gyermekek és serdülők, valamint korban illesztett egészséges alanyok (85) 2 adag Bexsero-t kaptak, két hónap eltéréssel. A 2 adagos oltási sorozat után 1 hónappal a komplement-hiányban szenvedő, valamint az aspleniás vagy lépműködési zavarban szenvedő egyének közül a  $\geq$ 1:5 hSBA titerrel rendelkező alanyok aránya sorrendben 87% és 97% volt a fHbp antigénre, 95% és 100% volt a NadA antigénre, 68% és 86% a PorA P1.4 antigénre, 73% és 94% volt a NHBA antigénre, amely ezeknél az immunhiányos személyeknél az immunválasz kialakulását jelzi. A  $\geq$ 1:5 hSBA titerrel rendelkező egészséges személyek százalékos aránya 98% volt a fHbp antigénre, 99% a NadA antigénre, 83% a PorA P1.4 antigénre és 99% a NHBA antigénre.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Bexsero vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a B csoportú *Neisseria meningitidis* által okozott meningococcus megbetegedés megelőzésével kapcsolatban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

#### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Nem értelmezhető.

#### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az ismételt adagolású dózistoxicitási, illetve a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

## **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-klorid  
Hisztidin  
Szacharóz  
Injekcióhoz való víz

Az adszorbenssel kapcsolatban lásd a 2. pontot.

## **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.  
Nem fagyasztható!  
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

0,5 ml szuszpenzió (I-es típusú üveg) előretöltött fecskendőben (I-es típusú brómbutil gumi) dugattyúval és a fecskendő hegyét védő (I-es vagy II-es típusú gumi) kupakkal, tűkkel vagy tű nélkül.

1 vagy 10 fecskendőt tartalmazó csomag. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A tárolás során finom törtfehér üledék képződése figyelhető meg a szuszpenziót tartalmazó előretöltött fecskendőben.

Használat előtt az előretöltött fecskendőt alaposan fel kell rázni, hogy homogén szuszpenzió alakuljon ki.

Alkalmazás előtt a vakcinát vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy nincs-e benne szemcsés anyag, illetve nem színeződött-e el. Ha bármilyen idegen szemcsés anyagot és/vagy a fizikai megjelenés változását észleli, ne adja be a vakcinát. Ha a csomagolásban két eltérő hosszúságú tű található, azt a tűt kell választani, amelyik megfelelő az intramuscularis beadáshoz.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. január 14.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. szeptember 18.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A biológiai eredetű hatóanyagok (NHBA, NadA, fHbp) gyártóinak neve és címe:

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

A biológiai eredetű hatóanyag (OMV) gyártóinak neve és címe:

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe:

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

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **Gyártási tételek hivatalos végfelszabadítása**

A gyártási tétel hivatalos végfelszabadítása: az Európai Parlament és Tanács módosított 2001/83/EK irányelvnek 114. cikke értelmében, a gyártási tétel hivatalos végfelszabadítását egy állami laboratórium vagy egy erre a célra kijelölt laboratórium végezheti.

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

**D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Bexsero szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben  
B csoportú Meningococcus vakcina (adszorbeált rDNS komponensek)

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A 0,5 ml-es adag tartalma:

Rekombináns B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> NHBA fúziós/NadA/fHbp fúziós proteinek	50/50/50 mikrogramm
Külső membránvezikulák (OMV) a B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> NZ98/254 törzsből, melyet a PorA P1.4-t tartalmazó protein összmenyiségével mérnek	25 mikrogramm

Alumínium-hidroxidon adszorbeálva (0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, hisztidin, szacharóz, injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szuszpenziós injekció (0,5 ml)

1 db, 0,5 ml szuszpenziót tartalmazó előretöltött fecskendő, tűkkel

1 db, 0,5 ml szuszpenziót tartalmazó előretöltött fecskendő, tű nélkül

10 db, 0,5 ml szuszpenziót tartalmazó előretöltött fecskendő, tűkkel

10 db, 0,5 ml szuszpenziót tartalmazó előretöltött fecskendő, tű nélkül

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag intramuscularis alkalmazásra.

Használat előtt alaposan rázza fel.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Bexsero szuszpenziós injekció  
Meningococcus B vakcina  
im. alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 adag (0,5 ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Bexsero szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben

B csoportú Meningococcus vakcina (adszorbeált rDNS komponensek)

**Mielőtt Önnél vagy gyermekénél alkalmaznák ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön vagy gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a vakcinát az orvos kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Bexsero és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az előtt, hogy Ön vagy gyermeke Bexsero-t kapna
3. Hogyan kell alkalmazni a Bexsero-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bexsero-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a BEXSERO és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Bexsero egy B csoportú Meningococcus vakcina.

A Bexsero vakcina a B csoportú *Neisseria meningitidis* baktérium felszínéről származó négy különböző összetevőt tartalmaz.

A Bexsero vakcinát 2 hónapos és annál idősebb személyeknek adják a B csoportú *Neisseria meningitidis* baktérium okozta megbetegedéssel szembeni védelem elősegítésére. Ezek a baktériumok súlyos, néha életveszélyes fertőzéseket okozhatnak, mint amilyen a meningitisz (az agyat és a gerincvelőt védő hártyák gyulladása) és a szepszis (vérmérgezés).

A vakcina úgy működik, hogy a beoltott személy szervezetének természetes védelmi rendszerét specifikus módon serkenti. Ez vezet a betegséggel szembeni védelemhez.

#### 2. Tudnivalók az előtt, hogy Ön vagy gyermeke BEXSERO-t kapna

##### NE alkalmazza a Bexsero vakcinát:

- ha Ön vagy gyermeke allergiás a hatóanyagokra vagy a vakcina (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, mielőtt Ön vagy gyermeke Bexsero vakcinát kapna, ha Önnél vagy gyermekénél az alábbi állapotok állnak fenn:

- lázzal járó súlyos fertőzés. Ebben az esetben az oltást elhalasztják. Egy kisebb fertőzés (pl. megfázás) miatt nem szükséges az oltás elhalasztása, de előbb beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- hemofília (vérzékenység) vagy bármely más olyan probléma, amely megakadályozza a vér megfelelő alvadását, például véralvadásgátlókkal (antikoagulánsokkal) végzett kezelés. Előbb tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
- ha gyermeke koraszülött (a terhesség 28. hetében vagy azelőtt született), különösen, ha légzési nehézsége volt, kérem jelezze kezelőorvosának. A rövid ideig tartó légzésleállás vagy rendszertelen légzés gyakoribb lehet a vakcina beadása utáni első 3 napban ezeknél a csecsemőknél, és lehet, hogy fokozott megfigyelésre lesz szükségük.
- allergia a kanamicin antibiotikumra. Amennyiben a vakcinában van kanamicin, annak szintje alacsony. Ha lehetséges, hogy Ön vagy gyermeke allergiás a kanamicinre, előbb beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Bármilyen, tüvel beadott oltás hatására előfordulhat ájulás, ájulásérzés vagy egyéb, stresszel kapcsolatos reakció. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha korábban ilyesmi előfordult Önnél.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha tudja, hogy Ön vagy gyermeke allergiás a latexre. A fecskendő hegyének kupakja természetes gumilátexet tartalmazhat. Bár az allergiás reakció kialakulásának kockázata rendkívül alacsony, kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek tudnia kell az Ön allergiájáról, amikor arról döntenek, hogy Ön vagy gyermeke kapjon-e Bexsero-t.

Nem állnak rendelkezésre adatok a Bexsero 50 évesnél idősebb felnőtteknél történő alkalmazására vonatkozóan. Kevés adat áll rendelkezésre a Bexsero krónikus egészségi problémával küzdő vagy csökkent immunitású betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan. Ha Önnek vagy gyermekének csökkent az immunitása (például immunszuppresszáns gyógyszerek szedése, HIV-fertőzés vagy a szervezet természetes védekezőrendszerének örökletes károsodása miatt), lehetséges, hogy a Bexsero kevésbé lesz hatásos.

Mint minden más vakcina esetén, előfordulhat, hogy a Bexsero nem nyújt teljes védelmet mindenki számára, akit beoltanak vele.

### **Egyéb gyógyszerek és a Bexsero**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, vagy a nemrégiben kapott bármely más vakcináról.

A Bexsero bármely alábbi vakcina komponenssel adható egy időben: diftéria, tetanusz, szamárköhögés (pertusszis), B típusú *Haemophilus influenzae*, járványos gyermekbénulás, hepatitisz B, pneumococcus, kanyaró, mumpsz, rubeola, bárányhimlő és C csoportú meningococcus. További információkkal kapcsolatban forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ha más vakcinákkal egy időben adják, a Bexsero vakcinát külön helyre kell beadni.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megkérheti Önt arra, hogy adjon gyermekének lázcsillapító gyógyszert a Bexsero vakcina beadásakor és az után. Ez segít csökkenteni a Bexsero vakcina egyes mellékhatásait.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a Bexsero vakcina beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa még így is javasolhatja a Bexsero oltást, ha Ön meningococcus fertőzés veszélyének van kitéve.



## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Bexsero nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindamelllett a „Lehetséges mellékhatások” című 4. pontban említett hatások közül néhány átmenetileg befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **A Bexsero nátrium-kloridot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

### **3. Hogyan kell alkalmazni a BEXSERO-t?**

A Bexsero-t (0,5 ml) kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek vagy gyermekének. Izomba fogják befecskendezni, csecsemőknél általában a combba, gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél pedig a felkarba.

Fontos, hogy kövessék a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításait, és Ön, illetve gyermeke megkapja a teljes oltássorozatot.

#### **Az első adag beadásakor legfeljebb 5 hónapos csecsemők**

Gyermekének két vagy három oltásból álló kezdő sorozatot kell kapnia a vakcinából, amelyet egy kiegészítő (emlékeztető) oltás követ.

- Az első oltást 2 hónapos kor betöltése után kell beadni, amennyiben három adagból álló kezdő sorozatot adnak be; az egyes oltások beadása között legalább 1 hónapnak el kell telnie.
- Az első oltást 3 hónapos kor betöltése után kell beadni, amennyiben két adagból álló kezdő sorozatot adnak be; az egyes oltások beadása között legalább 2 hónapnak el kell telnie.
- Az emlékeztető oltásra 12 hónapos és 15 hónapos kor között kerül sor, a kezdő sorozat utolsó adagjának beadása után legalább 6 hónapnak el kell telnie. Késlekedés esetén az emlékeztető oltás nem adható be 24 hónapos életkor betöltése után.

#### **Az első adag beadásakor 6 hónap és 11 hónap közti korú csecsemők**

6–11 hónapos korú csecsemőknek két oltást kell kapniuk, amelyet egy kiegészítő (emlékeztető) oltás követ.

- Az egyes oltások beadása között legalább 2 hónapnak el kell telnie.
- Az emlékeztető oltásra a második életévben kerül sor, legalább 2 hónappal a második oltás után.

#### **Az első adag beadásakor 12 hónap és 23 hónap közti korú gyermekek**

A 12 hónap és 23 hónap közti korú gyermekeknek két adag vakcinát kell kapniuk, amelyet egy kiegészítő (emlékeztető) oltás követ.

- Az egyes oltások beadása között legalább 2 hónapnak el kell telnie.
- Az emlékeztető oltásra 12–23 hónappal a második oltás után kerül sor.

#### **Az első adag beadásakor 2 év és 10 év közti korú gyermekek**

A 2 év és 10 év közti korú gyermekeknek két vakcina oltást kell kapniuk.

- Az egyes oltások beadása között legalább 1 hónapnak el kell telnie.

#### **Az első adag beadásakor 11 évet betöltött serdülők és felnőttek**

Serdülőknek (11 éves kortól) és felnőtteknek két vakcina oltást kell kapniuk.

- Az egyes oltások beadása között legalább 1 hónapnak el kell telnie.

## **50 évesnél idősebb felnőttek**

Nem állnak rendelkezésre adatok 50 évesnél idősebb felnőttekre vonatkozóan. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy hasznos-e Önnek a Bexsero.

A Bexsero-val kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden vakcina, így ez a vakcina is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha Ön vagy gyermeke Bexsero oltást kap, a nagyon gyakori mellékhatások (10 ember közül több mint 1-nél jelentkezhetnek) a következők lehetnek (az összes korcsoportban jelentették):

- fájdalom/érzékenység az oltás helyén, a bőr vörössége az oltás helyén, a bőr duzzanata az oltás helyén, a bőr megkeményedése az oltás helyén.

A következő mellékhatások szintén előfordulhatnak a vakcina beadása után.

### **Csecsemők és gyermekek (10 éves korig)**

**Nagyon gyakori** (10 ember közül több mint 1-nél jelentkezhetnek)

- láz ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
- étvágytalanság
- az injekció helyének érzékenysége vagy kellemetlenség érzése (beleértve az injekció helyének súlyos érzékenységét, amely az oltott végtag mozgásakor sírással jár)
- ízületi fájdalom
- bőrkiütés (12–23 hónapos kisgyermekek) (emlékeztető oltás után nem gyakori)
- álmoság
- ingerlékenység
- szokatlan sírás
- hányás
- hasmenés
- fejfájás

**Gyakori** (10 ember közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)

- bőrkiütés (2–10 éves kisgyermekek és gyermekek)

**Nem gyakori** (100 ember közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)

- magas láz ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )
- görcsrohamok (beleértve a lázas görcsrohamokat)
- hányás (az emlékeztető oltás után)
- száraz bőr
- sápadtság (emlékeztető oltás után ritka)

**Ritka** (1000 ember közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)

- Kawasaki-betegség, amely olyan tünetekkel jár, mint az öt napnál tovább tartó láz, amelyhez a törzsön bőrkiütés társul, és néha a kézen és az ujjon a bőr hámlása; duzzadt mirigyek a nyakon, vörös szem, ajak, torok és nyelv követi
- viszkető kiütés, bőrkiütés

### **Serdülők (11 éves kortól) és felnőttek**

**Nagyon gyakori** (10 ember közül több mint 1-nél jelentkezhetnek)

- fájdalom az injekció helyén, amely azzal jár, hogy a beteg nem tudja rendes napi tevékenységét elvégezni
- izom- és ízületi fájdalom
- hányinger
- általános rosszullét
- fejfájás

A forgalomba hozatal utáni alkalmazás során jelentett mellékhatások:

Allergiás reakciók, melyek között előfordulhat az ajkak, a száj vagy a torok súlyos duzzanata (a torok esetében ez nyelési nehézséget okozhat), nehézlégzés sípoló légzéssel vagy köhögéssel, bőrkiütés, eszméletvesztés és nagyon alacsony vérnyomás.

Ájulás (hirtelen fellépő izomgyengeség), a szokásosnál gyengébb reakció vagy a reakció hiánya, sápadtság vagy a bőr kékes elszíneződése fiatal gyermekeknél.

Ájulásérzés vagy ájulás.

Láz (11 éves kor feletti serdülők és felnőttek).

Reakciók az injekció beadásának helyén, mint például az oltott végtag kiterjedt duzzanata, hólyagok az injekció beadásának helyén vagy körülötte és kemény csomó az injekció beadásának helyén (ami több mint egy hónapig fennállhat).

Meningeális irritációra utaló nyakmerevséget vagy kellemetlen fényérzékenységet (fotofóbiát), jelentettek szórványosan röviddel az oltást követően; ezek a tünetek enyhék és átmeneti jellegűek voltak.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a BEXSERO-t tárolni?**

A vakcina gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne alkalmazza ezt a vakcinát. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Bexsero vakcina?**

Egy adag (0,5 ml) tartalma:

A készítmény hatóanyagai:

Rekombináns B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> NHBA fúziós protein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramm
Rekombináns B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> NadA protein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramm

Rekombináns B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> fHbp fúziós protein <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogramm
Külső membránvezikulák (OMV) a B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> NZ98/254 törzsből, melyet a PorA P1.4-t tartalmazó protein összmenyiségével mérnek <sup>2</sup>	25 mikrogramm

<sup>1</sup> *E. coli* sejtekben rekombináns DNS-technológiával létrehozva

<sup>2</sup> alumínium-hidroxidon adszorbeálva (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (*Neisseria* heparin-kötő antigén), NadA (*Neisseria* adhezin A), fHbp (H-faktor-kötő protein)

Egyéb összetevők:

nátrium-klorid, hisztidin, szacharóz és injekcióhoz való víz (a nátriumra és a latexre vonatkozó további információkat lásd a 2. pontban).

### **Milyen a Bexsero külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Bexsero egy szuszpenziós injekció (I-es típusú üveg) előretöltött fecskendőben (I-es típusú brómbutil gumi) dugattyúval, és a fecskendő hegyét védő (I-es vagy II-es típusú gumi) kupakkal, tűkkel vagy tű nélkül.

1 vagy 10 fecskendőt tartalmazó csomag.

A szuszpenzió fehér, opálos fényű folyadék.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

GSK Vaccines S.r.l.

Via Fiorentina 1

53100 Siena

Olaszország.

### **Gyártó:**

GSK Vaccines S.r.l.

Bellaria-Rosia

53018 Sovicille (Siena)

Olaszország.

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **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**

ГлаксоСмитКлайн 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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd

Tel: + 356 21 238131

dk-info@gsk.com

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **France**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **Ireland**

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

#### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

#### **Italia**

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

#### **Κύπρος**

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

#### **Latvija**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

#### **România**

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

#### **Slovenija**

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

#### **Slovenská republika**

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

#### **Suomi/Finland**

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

#### **Sverige**

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

#### **United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

---

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

A tárolás során a szuszpenziót tartalmazó előretöltött fecskendőben finom, törtfehér üledék képződése figyelhető meg.

Használat előtt az előretöltött fecskendőt alaposan fel kell rázni, hogy homogén szuszpenzió alakuljon ki.

Alkalmazás előtt a vakcinát vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy nincs-e benne szemcsés anyag, illetve nem színeződött-e el. Ha bármilyen idegen szemcsés anyagot és/vagy a fizikai megjelenés változását észleli, ne adja be a vakcinát. Ha a csomagolásban két eltérő hosszúságú tű található, azt a tűt kell választani, amelyik megfelelő az intramuscularis beadáshoz.

Nem fagyasztható!

A Bexsero nem keverhető más vakcinákkal ugyanabban a fecskendőben.

Ha más vakcinákkal egyidejű alkalmazásra van szükség, a vakcinákat külön helyre kell beadni.

Ügyelni kell arra, hogy a vakcinát kizárólag intramuscularisan adja be.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

#### **IV. MELLÉKLET**

### **TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a B csoportú meningococcus vakcinára (adszorbeált rDNS komponens) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(eke)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A klinikai vizsgálati, valamint a posztmarketing adatbázis adatainak a komplex meningizmus és típusos jeleinek Bexsero adással való összefüggése irányában történt áttekintése során összesen 15 esetet találtak, ahol közeli oltási idő – esemény kapcsolat állt fenn. A 15 említett esetet inkább a meningeális irritáció jelei jellemzik, mivel a legtöbb esetben olyan tüneti kombinációkat jelent, mint a lázzal vagy anélkül jelentkező fejfájás/nyakmerevség vagy fejfájás/meningizmus, fejfájás/photophobia és kisgyermeknél a nyakmerevség, túlzott mértékű flexió, vagy opisthotonus/sírás, amely a Bexsero beadásával szoros időbeli összefüggésben áll. A tünetek a legtöbb esetben enyhék voltak és leggyakrabban 1-2 napon belül megszűntek. Az összes beadott adag becsült számához viszonyítva, ennek az eseménynek a becsült gyakorisága nagyon alacsony. A PRAC ezen vizsgálat alapján javasolja, hogy az SmPC 4.8 pontját ki kell egészíteni a meningeális irritációval, mint nem ismert gyakoriságú mellékhatással. A mellékhatás rövid ismertetését is bele kell foglalni, amely arról tájékoztat, hogy jelentettek szórványosan olyan tüneteket, mint amilyen a photophobia és a nyakmerevség, és, hogy ezek az események enyhék és átmeneti jellegűek voltak. Ennek megfelelően módosítani kell a betegtájékoztatót. A Bexsero átfogó haszon/kockázat aránya változatlan marad, de javasolt a kísérőiratok frissítése.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A B csoportú meningococcus vakcinára (adszorbeált rDNS komponens) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a B csoportú meningococcus vakcinát (adszorbeált rDNS komponens) tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.