

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bexsero zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
Szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rDNA), złożona, adsorbowana

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

Rekombinowane białko fuzyjne NHBA ze szczepów <i>Neisseria meningitidis</i> grupy B <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramów
Rekombinowane białko NadA ze szczepów <i>Neisseria meningitidis</i> grupy B <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramów
Rekombinowane białko fuzyjne fHbp ze szczepów <i>Neisseria meningitidis</i> grupy B <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramów
Pęcherzyki błony zewnętrznej (OMV) ze szczepu NZ98/254 bakterii <i>Neisseria meningitidis</i> grupy B mierzone jako całkowita ilość białka zawierającego PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 mikrogramów

<sup>1</sup> wytwarzane w komórkach *E. coli* przy użyciu technologii rekombinacji DNA

<sup>2</sup> adsorbowane na wodorotlenku glinu (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (antygen *Neisseria* wiążący heparynę), NadA (adhezyna A ze szczepów *Neisseria meningitidis*), fHbp (białko wiążące czynnik H)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.  
Biała, opalizująca ciekła zawiesina.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Bexsero jest wskazana do czynnego uodparniania osób w wieku 2 miesięcy i starszych przeciw inwazyjnej chorobie meningokokowej wywoływanej przez *Neisseria meningitidis* grupy B. Przy szczepieniu należy rozważyć wpływ chorób inwazyjnych w różnych grupach wiekowych oraz zróżnicowanie antygenowe szczepów z grupy B występujących w różnych obszarach geograficznych. Informacje na temat ochrony przeciw poszczególnym szczepom grupy B, patrz punkt 5.1. Tę szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

**Tabela 1. Podsumowanie schematów dawkowania**

<b>Wiek w czasie podania pierwszej dawki</b>	<b>Szczepienie pierwotne</b>	<b>Odstępy między dawkami w ramach szczepienia pierwotnego</b>	<b>Dawka uzupełniająca</b>
<b>Niemowlęta, 2 do 5 miesięcy włącznie<sup>a</sup></b>	Trzy dawki po 0,5 ml	Nie mniej niż 1 miesiąc	Tak, jedna dawka w wieku między 12 a 15 miesięcy, z zachowaniem odstępu co najmniej 6 miesięcy między cyklem szczepienia pierwotnego a dawką uzupełniającą <sup>b, c</sup>
<b>Niemowlęta, 3 do 5 miesięcy włącznie</b>	Dwie dawki po 0,5 ml	Nie mniej niż 2 miesiące	Tak, jedna dawka w drugim roku życia, z zachowaniem odstępu co najmniej 2 miesiące między cyklem szczepienia pierwotnego a dawką uzupełniającą <sup>c</sup>
<b>Niemowlęta, 6 do 11 miesięcy włącznie</b>	Dwie dawki po 0,5 ml	Nie mniej niż 2 miesiące	Tak, jedna dawka z zachowaniem odstępu od 12 do 23 miesięcy między cyklem szczepienia pierwotnego a dawką uzupełniającą <sup>c</sup>
<b>Dzieci, 12 do 23 miesięcy włącznie</b>	Dwie dawki po 0,5 ml	Nie mniej niż 2 miesiące	Nie określono potrzeby <sup>d</sup>
<b>Dzieci, 2 do 10 lat włącznie</b>	Dwie dawki po 0,5 ml	Nie mniej niż 1 miesiąc	Nie określono potrzeby <sup>d</sup>
<b>Młodzież (od 11 lat) i dorośli*</b>	Dwie dawki po 0,5 ml	Nie mniej niż 1 miesiąc	Nie określono potrzeby <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Pierwszą dawkę należy podać nie wcześniej niż w wieku 2 miesięcy. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Bexsero u niemowląt w wieku poniżej 8 tygodni. Brak dostępnych danych.

<sup>b</sup> W przypadku opóźnienia dawka uzupełniająca nie powinna być podana później niż w wieku 24 miesięcy.

<sup>c</sup> Patrz punkt 5.1. Nie określono dotychczas potrzeby i schematu podawania kolejnych dawek uzupełniających.

<sup>d</sup> Patrz punkt 5.1.

\* Brak dostępnych danych dla dorosłych w wieku powyżej 50 lat.

### Sposób podawania

Szczepionkę należy wstrzykiwać głęboko domięśniowo, najlepiej w przednio-boczną część uda u niemowląt lub w obszarze mięśnia naramiennego u starszych pacjentów.

W przypadku jednoczesnego podawania więcej niż jednej szczepionki należy zastosować oddzielne miejsca wstrzyknięć.

Szczepionki nie wolno wstrzykiwać dożylnie, podskórnie lub śródskórnie, a także nie wolno jej mieszać z innymi szczepionkami w tej samej strzykawce.

Instrukcje dotycząca przygotowywania szczepionki przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Bexsero należy odroczyć u pacjentów z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką. Występowanie łagodnego zakażenia, na przykład przeziębienia, nie powinno być powodem odroczenia szczepienia.

Nie wstrzykiwać do naczyń krwionośnych.

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych przez wstrzyknięcie, należy zawsze zapewnić dostęp do właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej spowodowanej podaniem szczepionki.

W związku z podaniem szczepionki mogą wystąpić reakcje lękowe, w tym reakcje wazowagalne (omdlenie), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem jako psychogenna odpowiedź na wkłucie igły (patrz punkt 4.8). Ważne jest, aby wykonywać szczepienie w miejscu pozwalającym uniknąć obrażeń w wyniku omdlenia.

Szczepionki nie należy podawać osobom cierpiącym na małopłytkowość lub jakiegokolwiek inne zaburzenia krzepliwości krwi mogące stanowić przeciwwskazania dla wstrzyknięcia domięśniowego, chyba że potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko związane z podaniem szczepionki.

Podobnie, jak w przypadku każdej szczepionki, podanie szczepionki Bexsero może nie zapewnić ochrony wszystkim zaszczepionym osobom.

Nie można oczekiwać, że szczepionka Bexsero zapewni ochronę przeciw wszystkim istniejącym szczepom meningokoków z grupy B (patrz punkt 5.1).

Podobnie, jak w przypadku wielu szczepionek, fachowy personel medyczny powinien być świadomy, że po zaszczepieniu niemowląt i dzieci (w wieku poniżej 2 lat) może dojść do podwyższenia temperatury ciała. Profilaktyczne podanie środków przeciwgorączkowych w momencie szczepienia lub krótko po szczepieniu może zmniejszyć częstość i intensywność poszczepiennych reakcji gorączkowych. Podawanie leków przeciwgorączkowych należy rozpoczynać zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia niemowląt i dzieci (w wieku poniżej 2 lat).

U osób z upośledzeniem odpowiedzi immunologicznej, zarówno w wyniku stosowanej terapii immunosupresyjnej, jak i z powodu zaburzeń genetycznych lub innych przyczyn, odpowiedź immunologiczna po szczepieniu może być obniżona. Dostępne są dane dotyczące immunogenności u osób z zaburzeniami układu dopełniacza, asplenią lub zaburzeniami czynności śledziony (patrz punkt 5.1).

Brak jest danych na temat stosowania szczepionki Bexsero u osób w wieku powyżej 50 lat i dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u osób przewlekle chorych.

Podczas podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym  $\leq 28$ . tygodniu ciąży), a zwłaszcza niemowlętom ze stwierdzoną w wywiadzie niedojrzałością układu oddechowego, należy mieć na uwadze ryzyko wystąpienia bezdechu oraz potrzebę monitorowania czynności oddechowych przez okres 48–72 godzin. Nie należy wstrzymywać ani odraczać szczepienia ze względu na duże korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt.

Nasadka strzykawki może zawierać kauczuk naturalny (lateks). Choć ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej jest bardzo małe, fachowy personel medyczny powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed podaniem szczepionki pacjentom ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na lateks.

Na wczesnych etapach procesu wytwarzania szczepionki stosowana jest kanamycyna, którą usuwa się w kolejnych etapach produkcji. W przypadku obecności kanamycyny w końcowym produkcie, jej poziom jest niższy niż 0,01 mikrograma na dawkę szczepionki.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania szczepionki Bexsero u osób wrażliwych na kanamycynę.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Stosowanie z innymi szczepionkami

Szczepionkę Bexsero można podawać jednocześnie z wymienionymi poniżej antygenami zarówno w postaci szczepionek monowalentnych jak i skojarzonych przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi (komponenta bezkomórkowa), *Haemophilus influenzae* typu b, poliomyelitis (inaktywowana), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, pneumokokom (skoniugowana szczepionka 7-walentna), odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej i meningokokom grupy C (szczepionka skoniugowana z toksoidem błoniczym - MenC-CRM).

Wyniki badań klinicznych wskazują, że odpowiedź immunologiczna na rutynowo podawane szczepionki przy jednoczesnym podaniu Bexsero jest niezaburzona, co stwierdzono w oparciu o poziomy wytwarzania przeciwciał, które nie są niższe niż po osobnym podaniu szczepionek. W badaniach odnotowano niespójne wyniki w zakresie odpowiedzi immunologicznej na inaktywowany poliovirus typu 2 oraz na koniugat pneumokokowego serotypu 6B, a także niższe miano przeciwciał w odpowiedzi na antygen pertaktyny krztuścowej, jednakże wszystkie te powyższe dane nie wskazują wpływu istotnego klinicznie.

Ze względu na częstsze występowanie gorączki, tkliwości w miejscu wstrzyknięcia, zmiany nawyków żywieniowych i drażliwości w przypadku równoczesnego podawania szczepionki Bexsero z ww. szczepionkami, w miarę możliwości należy rozważyć oddzielne podawanie ww. szczepionek. Profilaktyczne zastosowanie paracetamolu zmniejsza częstość i stopień ciężkości gorączki bez jednoczesnego wpływu na immunogenność czy to szczepionki Bexsero, czy też standardowych szczepionek. Nie badano wpływu na odpowiedź immunologiczną środków przeciwgorączkowych innych niż paracetamol.

Nie prowadzono badań nad równoczesnym zastosowaniem szczepionki Bexsero i szczepionek innych niż wymienione powyżej.

W przypadku równoczesnego podawania z innymi szczepionkami, szczepionkę Bexsero należy podać w oddzielne miejsce wstrzyknięcia (patrz punkt 4.2).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania szczepionki u ciężarnych.

Nie jest znane potencjalne ryzyko dla kobiet w ciąży. Pomimo tego nie należy wstrzymywać szczepienia w przypadkach wyraźnego ryzyka narażenia na zakażenie meningokokowe.

W badaniu, w którym samicom królika podawano szczepionkę Bexsero w dawce ok. 10-krotnie przekraczającej dawkę stosowaną u ludzi w przeliczeniu na masę ciała, nie wykazano toksycznego działania na organizm matki lub płodu oraz wpływu na przebieg ciąży, zachowanie matki, płodność samic lub pourodzeniowy rozwój potomstwa.

### Karmienie piersią

Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki u kobiet i ich dzieci w okresie karmienia piersią. Przed podjęciem decyzji o szczepieniu w okresie karmienia piersią należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Nie stwierdzono działań niepożądanych u szczepionych samic królika ani u karmionego przez nie potomstwa do 29. dnia laktacji włącznie. Szczepionka Bexsero wykazywała immunogenność

w modelach zwierzęcych u samic szczepionych przed okresem karmienia piersią; stwierdzono obecność przeciwciał u potomstwa, nie oznaczano natomiast poziomu przeciwciał w mleku.

### Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu szczepionki na płodność u ludzi.

W badaniach z udziałem zwierząt nie stwierdzono wpływu na płodność samic.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Szczepionka Bexsero nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak niektóre z objawów wymienionych w punkcie 4.8 (Działania niepożądane) mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Zestawienie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Bexsero badano w 17 badaniach, w tym w 10 randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 10 565 uczestników (w wieku od 2 miesięcy), którym podano co najmniej jedną dawkę szczepionki Bexsero. Wśród otrzymujących szczepionkę Bexsero było 6 837 niemowląt i dzieci (w wieku poniżej 2 lat), 1 051 dzieci (w wieku 2 do 10 lat) oraz 2 677 młodzieży i dorosłych. Spośród osób, którym podano serię szczepień pierwotnych szczepionką Bexsero w wieku niemowlęcym, 3 285 otrzymało dawkę uzupełniającą w drugim roku życia.

Wśród niemowląt i dzieci (w wieku poniżej 2 lat) najczęściej obserwowanymi w badaniach klinicznych miejscowymi i układowymi reakcjami niepożądanymi były tkliwość i rumień w miejscu wstrzyknięcia, gorączka i drażliwość.

W badaniach klinicznych z udziałem niemowląt szczepionych w wieku 2, 4 i 6 miesięcy występowanie gorączki ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) zgłaszano u od 69% do 79% uczestników w przypadku podawania szczepionki Bexsero równocześnie ze standardowymi szczepionkami (zawierającymi antygeny: pneumokokowe (skoniugowana szczepionka 7-walentna), błonicy, tężca, krztuśca (komponenta bezkomórkowa), wirusowego zapalenia wątroby typu B, inaktywowanego poliomielitisa oraz *Haemophilus influenzae* typu b) w porównaniu do grupy od 44% do 59% badanych, którym standardowe szczepionki podawano oddzielnie. W przypadku niemowląt i dzieci (w wieku poniżej 2 lat) szczepionych Bexsero i standardowymi szczepionkami, częściej zgłaszano również przypadki użycia środków przeciwgorączkowych. Gdy szczepionkę Bexsero podawano oddzielnie, częstość przypadków gorączki była podobna do częstości związanej z podawaniem standardowych szczepionek niemowlęcych podawanych w warunkach badań klinicznych. Jeśli dochodziło do wystąpienia gorączki, miała ona z reguły przewidywalny przebieg i w większości przypadków ustępowała dzień po szczepieniu.

Wśród młodzieży i osób dorosłych najczęściej obserwowanymi w badaniach klinicznych miejscowymi i układowymi reakcjami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie i ból głowy.

Nie stwierdzono wzrostu częstości ani stopnia ciężkości reakcji niepożądanych po podaniu kolejnych dawek w ramach cyklu szczepień.

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane (po uodpornieniu pierwotnym lub po podaniu dawki uzupełniającej) uznane za mające co najmniej możliwy związek ze szczepieniem podzielono w oparciu o częstość występowania.

Częstość występowania zdefiniowano następująco:

Bardzo często:	( $\geq 1/10$ )
Często:	( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )
Niezbyt często:	( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )
Rzadko:	( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )
Bardzo rzadko:	( $< 1/10\ 000$ )
Nieznana częstość:	(Nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W każdej grupie częstości działania niepożądane podano zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Poza doniesieniami z badań klinicznych, po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Bexsero na całym świecie zgłaszane są spontaniczne raporty dotyczące działań niepożądanych; zostały one wymienione poniżej. Z uwagi na to, że te działania niepożądane są zgłaszane spontanicznie w populacji o nieznannej wielkości, nie zawsze jest możliwe wiarygodne określenie częstości ich występowania i dlatego zostały one umieszczone jako o nieznannej częstości.

### **Niemowlęta i dzieci (w wieku do 10 lat)**

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana częstość: reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne)

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zaburzenia apetytu

#### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność, nietypowy płacz, ból głowy

Niezbyt często: drgawki (w tym drgawki gorączkowe)

Nieznana częstość: epizody hipotoniczno - hiporeaktywne, meningismus - podrażnienie opon mózgowo-rdzeniowych (objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, takie jak: sztywność karku lub światłowstręt, były zgłaszane sporadycznie krótko po szczepieniu. Objawy te miały charakter łagodny i przejściowy)

#### Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: błądność (rzadko po podaniu dawki uzupełniającej)

Rzadko: zespół Kawasaki

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: biegunka, wymioty (niezbyt często po podaniu dawki uzupełniającej)

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: wysypka (dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy) (niezbyt często po podaniu dawki uzupełniającej)

Często: wysypka (niemowlęta i dzieci w wieku od 2 do 10 lat)

Niezbyt często: egzema

Rzadko: pokrzywka

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: ból stawów

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: gorączka ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), tklivość w miejscu wstrzyknięcia (w tym ciężka tklivość w miejscu wstrzyknięcia definiowana jako płacz w przypadku poruszenia kończyną, w którą wykonano zastrzyk), rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość

Niezbyt często: gorączka ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )

Nieznana częstość: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym silny obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, pęcherzyki w miejscu wstrzyknięcia lub wokół niego oraz guzek w miejscu wstrzyknięcia, który może się utrzymywać dłużej niż miesiąc)

## **Młodzież (w wieku od 11 lat) i dorośli**

### Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana częstość: reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne)

### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Nieznana częstość: omdlenie lub reakcje wazowagalne wywołane wstrzyknięciem, meningismus - podrażnienie opon mózgowo-rdzeniowych (objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, takie jak: sztywność karku lub światłowstręt, były zgłaszane sporadycznie, krótko po szczepieniu. Objawy te miały charakter łagodny i przejściowy)

### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: ból mięśni, ból stawów

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Ból w miejscu wstrzyknięcia (w tym ciężki ból w miejscu wstrzyknięcia definiowany jako niezdolność do wykonywania codziennych czynności), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie

Nieznana częstość: gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym silny obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, pęcherzyki w miejscu wstrzyknięcia lub wokół niego oraz guzek w miejscu wstrzyknięcia, który może się utrzymywać dłużej niż miesiąc)

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

## **4.9 Przedawkowanie**

Dane na temat przedawkowania szczepionki są ograniczone. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie czynności życiowych i ewentualne leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki przeciw meningokokom, kod ATC: J07AH09

#### Mechanizm działania

Uodpornienie z zastosowaniem szczepionki Bexsero ma na celu stymulację wytwarzania przeciwciał bakteriobójczych rozpoznających szczepionkowe antygeny NHBA, NadA, fHbp i PorA P1.4 (immunodominujący antygen składnika OMV) i posiadających oczekiwane działanie ochronne przeciw inwazyjnej chorobie meningokokowej (IMD). Ponieważ ekspresja tych antygenów jest różna w różnych szczepach, meningokoki, w których ekspresja ww. antygenów jest na wystarczającym poziomie, są podatne na bakteriobójcze działanie przeciwciał wywołanych podaniem szczepionki. Metoda MATS (Meningococcal Antigen Typing System – System Typowania Antygenów Meningokokowych) została opracowana w celu określenia profili antygenowych różnych szczepów bakterii meningokokowych grupy B podatnych na działanie bakteriobójcze w teście



aktywności bakteriobójczej surowicy z użyciem ludzkiego dopełniacza (hSBA). Analiza około 1000 różnych inwazyjnych izolatów meningokokowych z grupy B zebranych w latach 2007–2008 w 5 krajach europejskich wykazała, że w zależności od kraju pochodzenia od 73% do 87% izolatów meningokoków grupy B posiadało według MATS profil antygenowy odpowiedni by być objętym działaniem szczepionki. Stwierdzono, że ogółem 78% (95% przedział ufności 63%–90%) spośród około 1000 szczepów było potencjalnie podatnych na przeciwciała powstałe po podaniu szczepionki.

#### Skuteczność kliniczna

Nie badano skuteczności szczepionki Bexsero w badaniach klinicznych. O skuteczności szczepionki wnioskowano na podstawie wykazanej indukcji przeciwciał bakteriobójczych w surowicy w odpowiedzi na każdy z antygenów wchodzących w skład szczepionki (patrz punkt „Immunogenność”).

#### Immunogenność

Wytwarzanie przeciwciał bakteriobójczych w surowicy w odpowiedzi na każdy z antygenów szczepionki – NadA, fHbp, NHBA i PorA P1.4 – badano z użyciem zestawu czterech szczepów referencyjnych meningokoków z grupy B. Poziom bakteriobójczych przeciwciał przeciw tym szczepom mierzono w teście aktywności bakteriobójczej surowicy z zastosowaniem surowicy ludzkiej jako źródła dopełniacza (hSBA). Dla szczepu referencyjnego NHBA nie są dostępne dane ze wszystkich schematów szczepień.

Większość pierwszoplanowych badań immunogenności było randomizowanymi, kontrolowanymi, wielośrodkowymi badaniami klinicznymi. Immunogenność badano u niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych.

#### Immunogenność u niemowląt i dzieci

W badaniach z udziałem niemowląt uczestnikom podawano trzy dawki szczepionki Bexsero albo w wieku 2, 4 i 6 miesięcy, albo w wieku 2, 3 i 4 miesięcy, z dawką uzupełniającą podawaną w drugim roku życia, najwcześniej w wieku 12 miesięcy. Próbkę surowicy pobierano przed szczepieniem, miesiąc po trzecim szczepieniu (patrz tabela 2) i miesiąc po szczepieniu uzupełniającym (patrz tabela 3).

W przedłużeniu badania badano trwałość odpowiedzi immunologicznej rok po podaniu dawki uzupełniającej (patrz tabela 3). Uprzednio nieszczepionym dzieciom również podawano dwie dawki szczepionki w drugim roku życia, z badaniem trwałości przeciwciał wykonywanym rok po podaniu drugiej dawki (patrz tabela 4). Immunogenność po podaniu dwóch dawek udokumentowano również w innym badaniu z udziałem niemowląt w wieku 6 do 8 miesięcy w momencie włączenia do badania (patrz tabela 4).

Dwudawkowy schemat szczepienia z dawką uzupełniającą oceniono w badaniu klinicznym z udziałem niemowląt w wieku 3 do 5 miesięcy.

#### Immunogenność u niemowląt w wieku 2 do 5 miesięcy

##### *Trzydawkowe szczepienie pierwotne z dawką uzupełniającą*

W tabeli 2 podsumowano wyniki dotyczące immunogenności po upływie miesiąca od podania trzech dawek szczepionki Bexsero w wieku 2, 3, 4 lub 2, 4, 6 miesięcy. Miesiąc po podaniu trzeciej dawki stwierdzono wysokie poziomy przeciwciał bakteriobójczych przeciw antygenom referencyjnych szczepów meningokoków fHbp, NadA i PorA P1.4 dla obu schematów szczepienia szczepionką Bexsero. Odpowiedź bakteriobójcza na antygen NHBA była również wysoka u niemowląt szczepionych w schemacie wiekowym 2, 4 i 6 miesięcy, ale antygen ten wydawał się mniej immunogeny w schemacie wiekowym 2, 3 i 4 miesiące. Konsekwencje kliniczne zmniejszonej immunogenności antygeny NHBA w tym schemacie nie są znane.

**Tabela 2. Aktywność bakteriobójcza przeciwciał w surowicy 1 miesiąc po podaniu trzeciej dawki szczepionki Bexsero niemowlętom w wieku 2, 3, 4 lub 2, 4, 6 miesięcy.**

Antygen		Badanie V72P13 2, 4, 6 miesięcy	Badanie V72P12 2, 3, 4 miesiące	Badanie V72P16 2, 3, 4 miesiące
<b>fHbp</b>	% seropozytywnych* (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>	% seropozytywnych (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>	% seropozytywnych (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>	% seropozytywnych (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)

\* % seropozytywnych = odsetek osób z wynikiem hSBA  $\geq 1:5$ .

\*\* GMT = średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. geometric mean titer).

W tabeli 3 podsumowano dane dotyczące trwałości przeciwciał bakteriobójczych 8 miesięcy po szczepieniu szczepionką Bexsero niemowląt w wieku 2, 3 i 4 miesięcy oraz 6 miesięcy po szczepieniu szczepionką Bexsero niemowląt w wieku 2, 4 i 6 miesięcy (przed punktem czasowym, w którym podawano dawkę uzupełniającą) oraz dane dotyczące dawki uzupełniającej po podaniu czwartej dawki szczepionki Bexsero w wieku 12 miesięcy. W tabeli 3 przedstawiono również trwałość odpowiedzi immunologicznej rok po podaniu dawki uzupełniającej.

**Tabela 3. Aktywność bakteriobójcza przeciwciał w surowicy po podaniu dawki uzupełniającej w wieku 12 miesięcy po cyklu szczepienia pierwotnego w wieku 2, 3 i 4 lub 2, 4 i 6 miesięcy oraz utrzymywanie się przeciwciał bakteriobójczych rok po podaniu dawki uzupełniającej.**

Antygen		2, 3, 4, 12 miesięcy	2, 4, 6, 12 miesięcy
<b>fHbp</b>	przed podaniem dawki uzupełniającej* % seropozytywnych** (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 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N = 83 100% (96-100) 135 (108-170)	N = 422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 miesięcy po podaniu dawki uzupełniającej % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
<b>NadA</b>	przed podaniem dawki uzupełniającej % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N = 79 97% (91-100) 63 (49-83)	N = 423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N = 84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	N = 421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
	12 miesięcy po podaniu dawki uzupełniającej % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 298 97% (95-99) 81 (71-94)
<b>PorA P1.4</b>	przed podaniem dawki uzupełniającej % seropozytywnych (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 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N = 86 97% (90-99) 47 (36-62)	N = 424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 miesięcy po podaniu dawki uzupełniającej % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
<b>NHBA</b>	przed podaniem dawki uzupełniającej % seropozytywnych (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 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N = 67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N = 100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 miesięcy po podaniu dawki uzupełniającej % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 291 36% (31-42) 3,35 (2,88-3,9)

\* punkt czasowy przed podaniem dawki uzupełniającej odpowiada utrzymywaniu się przeciwciał bakteriobójczych 8 miesięcy po podaniu szczepionki Bexsero w wieku 2, 3 i 4 miesiące i 6 miesięcy po podaniu szczepionki Bexsero w wieku 2, 4 i 6 miesięcy.

\*\* % seropozytywnych = odsetek osób z wynikiem hSBA  $\geq 1:5$ .

\*\*\* GMT = średnia geometryczna miana przeciwciał.

W dodatkowym badaniu obejmującym dzieci w wieku 4 lat, którym w okresie niemowlęcym podano pełny cykl szczepienia pierwotnego i dawkę uzupełniającą, zaobserwowano zmniejszenie miana przeciwciał w odpowiedzi na antygeny PorA P1.4 i fHbp (odsetek pacjentów z wynikiem hSBA  $\geq 1:5$  osiągnął odpowiednio 9%–10% i 12%–20%). W tym samym badaniu odpowiedź na kolejną dawkę szczepionki dowiodła istnienia pamięci immunologicznej, ponieważ wynik testu hSBA  $\geq 1:5$  w odpowiedzi na antygen PorA P1.4 uzyskało 81%–95%, a w odpowiedzi na antygen fHbp — 97%–100% badanych. Nie określono dotychczas klinicznego znaczenia tej obserwacji, ani konieczności podawania kolejnych dawek przypominających w celu utrzymania odporności przez dłuższy okres.

### *Dwudawkowe szczepienie pierwotne z dawką uzupełniającą*

Immunogenność po dwóch dawkach szczepienia pierwotnego Bexsero (w wieku 3 i pół oraz 5 miesięcy) z dawką uzupełniającą lub po 3 dawkach szczepienia pierwotnego Bexsero (w wieku 2 i pół, 3 i pół oraz 5 miesięcy) z dawką uzupełniającą, podanych niemowlętom rozpoczynającym cykl szczepienia w wieku 2 do 5 miesięcy oceniono w dodatkowym badaniu klinicznym 3 fazy. Odsetki osób seropozytywnych (tj. z wynikiem testu hSBA co najmniej 1:4) mieściły się w przedziale od 44% do 100% jeden miesiąc po podaniu drugiej dawki i w przedziale od 55% do 100% jeden miesiąc po podaniu dawki trzeciej. Jeden miesiąc po dawce uzupełniającej podanej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, odsetki osób seropozytywnych mieściły się w przedziale od 87% do 100% dla dwudawkowego schematu szczepienia pierwotnego i w przedziale od 83% do 100% dla trzydawkowego schematu szczepienia pierwotnego.

Utrzymywanie się przeciwciał oceniono w badaniu będącym przedłużeniem ww. badania klinicznego, w którym oceniano dzieci w wieku 3 do 4 lat. Odsetki dzieci seropozytywnych 2 do 3 lat po uprzednim szczepieniu dwiema dawkami z następującą po nich dawką uzupełniającą Bexsero (35% do 91%) albo trzema dawkami z następującą po nich dawką uzupełniającą Bexsero (36% do 84%) były porównywalne. W tym samym badaniu klinicznym, odpowiedź na dodatkową dawkę podaną 2 do 3 lat po podaniu dawki uzupełniającej dowiodła istnienia pamięci immunologicznej, co wykazała silna odpowiedź immunologiczna na wszystkie antygeny szczepionki Bexsero, wynosząca odpowiednio od 81% do 100% i od 70% do 99%.

Powyższe wyniki świadczą, że obydwa schematy szczepienia pierwotnego niemowląt - zarówno 2-dawkowy jak i 3-dawkowy - z następującą po nich dawką uzupełniającą Bexsero, są jednakowo odpowiednimi schematami szczepienia pierwotnego.

### Immunogenność u niemowląt w wieku 6 do 11 miesięcy oraz dzieci w wieku 12 do 23 miesięcy

Immunogenność po podaniu dwóch dawek w odstępie dwóch miesięcy dzieciom w wieku 6 do 23 miesięcy udokumentowano również w dwóch badaniach, których wyniki podsumowano w tabeli 4. Odsetki wyników seropozytywnych i geometryczne średnie miana przeciwciał były wysokie dla każdego z antygenów szczepionki i osiągały podobne wartości po podaniu serii dwóch dawek niemowlętom w wieku 6–8 miesięcy oraz dzieciom w wieku 13–15 miesięcy. W tabeli 4 podsumowano również dane dotyczące utrzymywania się przeciwciał rok po podaniu dwóch dawek szczepionki w wieku 13 i 15 miesięcy.

**Tabela 4. Aktywność bakteriobójcza przeciwciał w surowicy po podaniu szczepionki Bexsero w wieku 6 i 8 miesięcy lub 13 i 15 miesięcy oraz utrzymywanie się przeciwciał bakteriobójczych rok po podaniu dwóch dawek w wieku 13 i 15 miesięcy.**

Antygen		Przedział wiekowy	
		Od 6 do 11 miesięcy	Od 12 do 23 miesięcy
		Wiek podczas podania szczepionki	
		6, 8 miesięcy	13, 15 miesięcy
fHbp	<u>1 miesiąc po podaniu 2. dawki</u> % seropozytywnych* (95% CI) hSBA GMT** (95% CI)	N = 23 100% (85-100) 250 (173-361)	N = 163 100% (98-100) 271 (237-310)
	<u>12 miesięcy po podaniu 2. dawki</u> % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	<u>1 miesiąc po podaniu 2. dawki</u> % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N = 23 100% (85-100) 534 (395-721)	N = 164 100% (98-100) 599 (520-690)
	<u>12 miesięcy po podaniu 2. dawki</u> % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	<u>1 miesiąc po podaniu 2. dawki</u> % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N = 22 95% (77-100) 27 (21-36)	N = 164 100% (98-100) 43 (38-49)
	<u>12 miesięcy po podaniu 2. dawki</u> % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	<u>1 miesiąc po podaniu 2. dawki</u> % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	<u>12 miesięcy po podaniu 2. dawki</u> % seropozytywnych (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

\* % seropozytywnych = odsetek osób z wynikiem hSBA  $\geq$  1:4 (w wieku 6 do 11 miesięcy) i hSBA  $\geq$  1:5 (w wieku 12 do 23 miesięcy).

\*\* GMT = średnia geometryczna miana przeciwciał.

#### Immunogenność u dzieci w wieku od 2 do 10 lat

Immunogenność po podaniu dwóch dawek szczepionki Bexsero w odstępie jednego lub dwóch miesięcy u dzieci w wieku 2 do 10 lat oceniono w dwóch badaniach klinicznych 3 fazy. W pierwszym badaniu, którego wyniki przedstawiono w tabeli 5, uczestnikom badania podano dwie dawki szczepionki Bexsero w odstępie dwóch miesięcy. Odsetki wyników seropozytywnych i średnie geometryczne miana przeciwciał w teście aktywności bakteriobójczej przeciwciał surowicy krwi z dodatkiem ludzkiego dopełniacza (hSBA) u dzieci po dwudawkowym cyklu szczepienia były wysokie dla każdego z antygenów (patrz tabela 5.).

**Tabela 5. Aktywność bakteriobójcza przeciwciał w surowicy 1 miesiąc po podaniu drugiej dawki szczepionki Bexsero u dzieci w wieku 2 do 10 lat w schemacie szczepienia 0, 2 miesiące**

Antygen		Wiek od 2 do 5 lat	Wiek od 6 do 10 lat
<b>fHbp</b>	% seropozytywnych * (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>	% seropozytywnych (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>	% seropozytywnych (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>	% seropozytywnych (95% CI)	N=95 91% (83-96)	N=275 95% (92-97)
	hSBA GMT (95% CI)	23 (18-30)	35 (29-41)

\* % seropozytywnych = odsetek osób z wynikiem hSBA  $\geq$  1:4 (wobec szczepów referencyjnych dla antygenów fHbp, NadA, PorA P1.4) i hSBA  $\geq$  1:5 (wobec szczepu referencyjnego dla antygeny NHBA).

\*\* GMT = średnia geometryczna miana przeciwciał.

W drugim badaniu klinicznym, w którym dwie dawki szczepionki Bexsero podano w odstępie jednego miesiąca, stwierdzono wysoki odsetek osób seropozytywnych. Oceniano również wczesną odpowiedź immunologiczną po podaniu pierwszej dawki. Jeden miesiąc po podaniu pierwszej dawki odsetek osób seropozytywnych (tj. z wynikiem hSBA co najmniej 1:4) wobec różnych szczepów mieścił się w przedziale od 46% do 96%, a jeden miesiąc po podaniu drugiej dawki w przedziale 69% do 100% (patrz tabela 6).

**Tabela 6. Aktywność bakteriobójcza przeciwciał w surowicy 1 miesiąc po podaniu drugiej dawki szczepionki Bexsero u dzieci w wieku 2 do 10 lat w schemacie szczepienia 0, 1 miesiąc**

Antygen		Wiek od 35 do 47 miesięcy	Wiek od 4 do 7 lat	Wiek od 8 do 10 lat
<b>fHbp</b>	% seropozytywnych* (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>	% seropozytywnych (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>	% seropozytywnych (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>	% seropozytywnych (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)

\* % seropozytywnych = odsetek osób z wynikiem hSBA  $\geq$  1:4 (wobec szczepów referencyjnych dla antygenów fHbp, NadA, PorA P1.4) i hSBA  $\geq$  1:5 (wobec szczepu referencyjnego dla antygeny NHBA).

\*\* GMT = średnia geometryczna miana przeciwciał.

#### Immunogenność u młodzieży (w wieku od 11 lat) i dorosłych

Młodzieży podawano dwie dawki szczepionki Bexsero w odstępie jednego, dwóch lub sześciu miesięcy; uzyskane dane podsumowano w tabelach 7 i 8.

W badaniach z udziałem dorosłych dane uzyskano po podaniu dwóch dawek szczepionki Bexsero w odstępie jednego lub dwóch miesięcy (patrz tabela 9).

Schematy szczepienia dwiema dawkami w odstępie jednego lub dwóch miesięcy dały podobne poziomy odpowiedzi immunologicznej zarówno u dorosłych, jak i u młodzieży. Podobne poziomy odpowiedzi immunologicznej obserwowano również w przypadku młodzieży, której podawano dwie dawki szczepionki Bexsero w odstępie sześciu miesięcy.

**Tabela 7. Aktywność bakteriobójcza przeciwciał w surowicy u młodzieży miesiąc po podaniu dwóch dawek szczepionki Bexsero w różnych schematach dwudawkowych oraz utrzymywanie się przeciwciał bakteriobójczych 18 do 23 miesięcy po podaniu drugiej dawki.**

Antygen		0, 1 miesiąc	0, 2 miesiące	0, 6 miesięcy
<b>fHbp</b>	1 miesiąc po podaniu 2. dawki	N = 638	N = 319	N = 86
	% seropozytywnych* (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 miesięcy po podaniu 2. dawki	N=102	N=106	N=49
	% seropozytywnych (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 miesiąc po podaniu 2. dawki	N = 639	N = 320	N = 86
	% seropozytywnych (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 miesięcy po podaniu 2. dawki	N = 102	N = 106	N = 49
	% seropozytywnych (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 miesiąc po podaniu 2. dawki	N = 639	N = 319	N = 86
	% seropozytywnych (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 miesięcy po podaniu 2. dawki	N = 102	N = 106	N = 49
	% seropozytywnych (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 miesiąc po podaniu 2. dawki	N = 46	N = 46	-
	% seropozytywnych (95% CI)	100% (92–100)	100% (92–100)	-
	hSBA GMT (95% CI)	99 (76–129)	107 (82–140)	-

\* % seropozytywnych = odsetek osób z wynikiem hSBA  $\geq$ 1:4.

\*\* GMT = średnia geometryczna miana przeciwciał.

W badaniu u młodzieży odpowiedź bakteriobójczą po podaniu dwóch dawek szczepionki Bexsero pogrupowano w oparciu o wyjściowy wynik hSBA niższy niż 1:4 lub równy lub większy niż 1:4. Odsetki odpowiedzi seropozytywnych oraz odsetki pacjentów z co najmniej 4-krotnym wzrostem miana przeciwciał w teście hSBA do jednego miesiąca po podaniu drugiej dawki szczepionki Bexero w porównaniu do wartości wyjściowej podsumowano w tabeli 8. Po szczepieniu szczepionką Bexsero u wysokiego odsetka badanych osób uzyskano seropozytywność i 4-krotny wzrost miana przeciwciał w teście hSBA niezależnie od stanu przed szczepieniem.



**Tabela 8. Odsetek młodzieży z odpowiedzią seropozytywną i co najmniej 4-krotnym wzrostem miana przeciwciał bakteriobójczych miesiąc po podaniu dwóch dawek szczepionki Bexsero w różnych schematach dwudawkowych – ze stratyfikacją w oparciu o miano przeciwciał przed szczepieniem.**

Antygen			0, 1 miesiąc	0, 2 miesiące	0, 6 miesięcy
<b>fHbp</b>	% seropozytywnych * po podaniu 2. dawki (95% CI)	miano przed szczepieniem <1:4	N = 369 100% (98–100)	N = 179 100% (98–100)	N = 55 100% (94–100)
		miano przed szczepieniem ≥1:4	N = 269 100% (99–100)	N = 140 100% (97–100)	N = 31 100% (89–100)
	% 4-krotnego wzrostu po podaniu 2. dawki (95% CI)	miano przed szczepieniem <1:4	N = 369 100% (98–100)	N = 179 100% (98–100)	N = 55 100% (94–100)
		miano przed szczepieniem ≥1:4	N = 268 90% (86–93)	N = 140 86% (80–92)	N = 31 90% (74–98)
<b>NadA</b>	% seropozytywnych po podaniu 2. dawki (95% CI)	miano przed szczepieniem <1:4	N = 427 100% (99–100)	N = 211 99% (97–100)	N = 64 98% (92–100)
		miano przed szczepieniem ≥1:4	N = 212 100% (98–100)	N = 109 100% (97–100)	N = 22 100% (85–100)
	% 4-krotnego wzrostu po podaniu 2. dawki (95% CI)	miano przed szczepieniem <1:4	N = 426 99% (98–100)	N = 211 99% (97–100)	N = 64 98% (92–100)
		miano przed szczepieniem ≥1:4	N = 212 96% (93–98)	N = 109 95% (90–98)	N = 22 95% (77–100)
<b>PorA P1.4</b>	% seropozytywnych po podaniu 2. dawki (95% CI)	miano przed szczepieniem <1:4	N = 427 100% (98–100)	N = 208 100% (98–100)	N = 64 100% (94–100)
		miano przed szczepieniem ≥1:4	N = 212 100% (98–100)	N = 111 100% (97–100)	N = 22 100% (85–100)
	% 4-krotnego wzrostu po podaniu 2. dawki (95% CI)	miano przed szczepieniem <1:4	N = 426 99% (98–100)	N = 208 100% (98–100)	N = 64 100% (94–100)
		miano przed szczepieniem ≥1:4	N = 211 81% (75–86)	N = 111 77% (68–84)	N = 22 82% (60–95)
<b>NHBA</b>	% seropozytywnych po podaniu 2. dawki (95% CI)	miano przed szczepieniem <1:4	N = 2 100% (16–100)	N = 9 100% (66–100)	-
		miano przed szczepieniem ≥1:4	N = 44 100% (92–100)	N = 37 100% (91–100)	-
	% 4-krotnego wzrostu po podaniu 2. dawki (95% CI)	miano przed szczepieniem <1:4	N = 2 100% (16–100)	N = 9 89% (52–100)	-
		miano przed szczepieniem ≥1:4	N = 44 30% (17–45)	N = 37 19% (8–35)	-

\* % seropozytywnych = odsetek osób z wynikiem hSBA ≥1:4.

**Tabela 9. Aktywność bakteriobójcza przeciwciał w surowicy u dorosłych po podaniu dwóch dawek szczepionki Bexsero w różnych schematach dwudawkowych.**

Antygen		0, 1 miesiąc	0, 2 miesiące
fHbp	1 miesiąc po podaniu 2. dawki	N = 28	N = 46
	% seropozytywnych (95% CI)	100% (88–100)	100% (92–100)
	hSBA GMT** (95% CI)	100 (75–133)	93 (71–121)
NadA	1 miesiąc po podaniu 2. dawki	N = 28	N = 46
	% seropozytywnych (95% CI)	100% (88–100)	100% (92–100)
	hSBA GMT (95% CI)	566 (338–948)	144 (108–193)
PorA P1.4	1 miesiąc po podaniu 2. dawki	N = 28	N = 46
	% seropozytywnych (95% CI)	96% (82–100)	91% (79–98)
	hSBA GMT (95% CI)	47 (30–75)	32 (21–48)

\* % seropozytywnych = odsetek osób z wynikiem hSBA  $\geq 1:4$ .

\*\* GMT = średnia geometryczna miana przeciwciał.

Nie oceniano aktywności bakteriobójczej surowicy w odpowiedzi na antygen NHBA.

#### Immunogenność w szczególnych grupach pacjentów

##### *Dzieci i młodzież z zaburzeniami układu dopełniacza, asplenią lub zaburzeniami czynności śledziony*

W badaniu klinicznym III fazy, dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat z zaburzeniami układu dopełniacza (40), asplenią lub zaburzeniami funkcji śledziony (107) oraz zdrowe dzieci w tym samym wieku (85) otrzymały 2 dawki szczepionki Bexsero w odstępie 2 miesięcy. Miesiąc po zakończeniu 2-dawkowego schematu szczepienia, odsetek pacjentów z wynikiem hSBA  $\geq 1:5$  w grupie z zaburzeniami układu dopełniacza oraz grupie z asplenią lub zaburzeniami funkcji śledziony wynosił odpowiednio: 87% i 97% dla antygeny fHbp, 95% i 100% dla antygeny NadA, 68% i 86% dla antygeny PorA P 1.4 i 73% i 94% dla antygeny NHBA, wskazując na wystąpienie odpowiedzi immunologicznej u tych pacjentów z zaburzeniami odporności. Odsetek pacjentów z grupy osób zdrowych z wynikiem hSBA  $\geq 1:5$  wynosił: 98% dla antygeny fHbp, 99% dla antygeny NadA, 83% dla antygeny PorA P 1.4 i 99% dla antygeny NHBA.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Bexsero w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zakresie zapobiegania chorobom meningokokowym wywoływanym przez *Neisseria meningitidis* grupy B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2)

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Nie dotyczy.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Histrydyna  
Sacharoza  
Woda do wstrzykiwań

Adsorbent, patrz punkt 2.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Zawiesina 0,5 ml w ampulko-strzykawce (szkło typu I) z tłoczkiem zakończonym korkiem (guma bromobutylova typu I) i ochronną nasadką strzykawki (guma typu I lub II), z igłami lub bez igieł.

Wielkości opakowań: 1 lub 10 strzykawek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Podczas przechowywania, w ampulko-strzykawce zawierającej zawiesinę można zauważyć drobny białawy osad.

Przed użyciem należy silnie wstrząsnąć ampulko-strzykawkę w celu uzyskania jednorodnej zawiesiny.

Przed podaniem należy obejrzeć szczepionkę pod kątem obecności cząstek i zmiany barwy. W przypadku obecności jakichkolwiek obcych cząstek stałych i/lub zmiany w wyglądzie fizycznym nie należy podawać szczepionki. Jeśli w opakowaniu znajdują się dwie igły o różnej długości, należy wybrać odpowiednią igłę zapewniającą podanie domięśniowe.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/812/001

EU/1/12/812/002

EU/1/12/812/003

EU/1/12/812/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE  
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA  
I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA  
DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO  
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców biologicznych substancji czynnych (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH,  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austria

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej (OMV):

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii:

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

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z Artykułem 114 Dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO KARTONOWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bexsero zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
Szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rDNA), złożona, adsorbowana

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Dawka 0,5 ml zawiera:

Rekombinowane białka: fuzyjne NHBA/NadA/fuzyjne fHbp ze szczepów <i>Neisseria meningitidis</i> grupy B	50/50/50 mikrogramów
Pęcherzyki błony zewnętrznej (OMV) ze szczepu NZ98/254 bakterii <i>Neisseria meningitidis</i> grupy B mierzone jako całkowita ilość białka zawierającego PorA P1.4	25 mikrogramów

Adsorbowane na wodorotlenku glinu (0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu chlorek, histydyna, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań (0,5 ml)

1 ampułko-strzykawka zawierająca 0,5 ml zawiesiny, z igłami

1 ampułko-strzykawka zawierająca 0,5 ml zawiesiny, bez igieł

10 ampułko-strzykawk po 0,5 ml zawiesiny, z igłami

10 ampułko-strzykawk po 0,5 ml zawiesiny, bez igieł

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tylko podanie domięśniowe.

Wstrząsnąć przed użyciem.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Bexsero zawiesina do wstrzykiwań  
Szczepionka przeciw meningokokom grupy B  
im.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1 dawka (0,5 ml)

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Bexsero zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce** Szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rDNA), złożona, adsorbowana

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku lub podaniem go dziecku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki
- Szczepionkę tę przepisano ściśle określonej osobie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest Bexsero i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem Bexsero lub podaniem go dziecku
3. Jak stosować Bexsero
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Bexsero
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest BEXSERO i w jakim celu się go stosuje**

Bexsero jest szczepionką przeciw meningokokom grupy B.

Bexsero zawiera cztery różne składniki uzyskane z powierzchni bakterii *Neisseria meningitidis* z grupy B.

Szczepionka Bexsero jest podawana osobom w wieku 2 miesięcy i starszym w celu ochrony przed chorobami wywoływanymi przez bakterie *Neisseria meningitidis* z grupy B. Bakterie te mogą wywoływać ciężkie, niekiedy zagrażające życiu zakażenia, takie jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie warstwy osłaniającej mózg i rdzeń kręgowy) czy posocznica (zatrucie krwi).

Działanie szczepionki polega na wybiórczej stymulacji naturalnego układu odpornościowego organizmu szczepionej osoby. Wynikiem tego jest ochrona przed chorobą.

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem BEXSERO lub podaniem go dziecku**

##### **Kiedy nie stosować szczepionki Bexsero:**

- Jeśli pacjent ma uczulenie na substancje czynne lub na którykolwiek z pozostałych składników tej szczepionki (wymienionych w punkcie 6).

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed przyjęciem szczepionki Bexsero lub podaniem jej dziecku należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- pacjent cierpi na ciężkie zakażenie przebiegające z wysoką temperaturą ciała. W takim przypadku szczepienie zostanie odroczone. Występowanie lżejszego zakażenia, na przykład przeziębienia, nie powinno wymagać odroczenia szczepienia, ale przed zastosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

- pacjent cierpi na hemofilię lub jest inny powód, który może uniemożliwić prawidłowe krzepnięcie krwi, na przykład leczenie środkami rozrzedzającymi krew (przeciwzakrzepowymi). Przed zastosowaniem szczepionki należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- dziecko urodziło się przedwcześnie (przed lub w 28. tygodniu ciąży), szczególnie jeśli wystąpiły u niego problemy z oddychaniem, należy powiedzieć o tym lekarzowi. U takich dzieci w ciągu pierwszych 3 dni po szczepieniu mogą częściej występować krótkotrwałe przerwy w oddychaniu lub nieregularne oddechy, dlatego mogą one wymagać szczególnej obserwacji.
- pacjent jest uczulony na antybiotyk kanamycynę. Jeśli szczepionka zawiera kanamycynę, jej stężenie jest bardzo niskie. Jeśli pacjent może być uczulony na kanamycynę, należy przed zastosowaniem szczepionki zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Omdlenie, uczucie omdlewania lub inne reakcje związane ze stresem mogą wystąpić jako odpowiedź na wkłucie jakiegokolwiek igły. Jeśli u pacjenta wystąpiły wcześniej tego rodzaju reakcje, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeżeli wiadomo, że pacjent ma uczulenie na lateks. Nasadka strzykawki może zawierać kauczuk naturalny (lateks). Choć ryzyko wystąpienia reakcji uczuleniowej jest bardzo małe, lekarz lub pielęgniarka powinni wiedzieć o alergii zanim zdecydują, czy należy podać pacjentowi szczepionkę Bexsero.

Brak jest danych na temat stosowania szczepionki Bexsero u osób w wieku powyżej 50 lat. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania szczepionki Bexsero u pacjentów cierpiących na schorzenia przewlekłe lub z osłabieniem odporności. Jeżeli wiadomo, że pacjent ma osłabioną odporność (np. wyniku stosowania leków immunosupresyjnych, zakażenia wirusem HIV lub dziedzicznych wad naturalnego układu odpornościowego organizmu), istnieje możliwość, że skuteczność szczepionki Bexsero będzie ograniczona.

Podobnie jak inne szczepionki, Bexsero może nie zapewnić pełnej ochrony u wszystkich szczepionych osób.

### **Bexsero a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, o lekach, które pacjent planuje przyjmować, a także o innych przyjmowanych ostatnio szczepionkach.

Bexsero może być podawany równocześnie ze szczepionkami zawierającymi następujące składniki przeciw: błonicy, tężcowi, kokluszowi (krztuścowi), *Haemophilus influenzae* typu b, poliomyelitis, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, pneumokokom, odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej oraz meningokokom grupy C. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

W przypadku równoczesnego podawania z innymi szczepionkami, Bexsero należy podać w oddzielne miejsce wstrzyknięcia.

Lekarz lub pielęgniarka mogą poprosić o przyjęcie przez pacjenta leków obniżających gorączkę w trakcie podawania lub po podaniu szczepionki Bexsero. Pomoże to w zmniejszeniu niektórych działań niepożądanych szczepionki Bexsero.

### **Ciąża i karmienie piersią**

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem Bexsero należy poradzić się lekarza. Lekarz może zalecić zastosowanie szczepionki Bexsero, jeśli istnieje ryzyko narażenia ciężarnej kobiety na zakażenie meningokokowe.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**



Bexsero nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak niektóre z objawów wymienionych w punkcie 4 (Możliwe działania niepożądane) mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Bexsero zawiera sodu chlorek**

Szczepionka zawiera poniżej 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. jest zasadniczo produktem „niezawierającym sodu”.

### **3. Jak stosować BEXSERO**

Bexsero (0,5 ml) zostanie podany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę. Szczepionka zostanie wstrzyknięta domięśniowo, zazwyczaj w udo w przypadku niemowląt lub ramię w przypadku dzieci, młodzieży i dorosłych.

Należy stosować się do instrukcji lekarza lub pielęgniarki, aby pacjent mógł ukończyć wymagany cykl szczepień.

#### **Niemowlęta w wieku do 5 miesięcy w czasie podawania pierwszej dawki**

Pacjent powinien otrzymać początkowy cykl dwóch lub trzech wstrzyknięć szczepionki, po którym nastąpi dodatkowe wstrzyknięcie (dawka uzupełniająca).

- W przypadku podawania trzech dawek początkowych, pierwszą dawkę należy podać nie wcześniej niż w wieku 2 miesięcy; odstęp pomiędzy wstrzyknięciami powinien wynosić co najmniej 1 miesiąc.
- W przypadku podawania dwóch dawek początkowych, pierwszą dawkę należy podać nie wcześniej niż w wieku 3 miesięcy; odstęp pomiędzy wstrzyknięciami powinien wynosić co najmniej 2 miesiące.
- Dawka uzupełniająca zostanie podana w wieku między 12 a 15 miesięcy, co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki cyklu początkowego. W przypadku opóźnienia dawka uzupełniająca nie powinna być podana później niż w wieku 24 miesięcy.

#### **Niemowlęta w wieku 6 miesięcy do 11 miesięcy w czasie podawania pierwszej dawki**

Niemowlęta w wieku 6 do 11 miesięcy powinny otrzymać dwa wstrzyknięcia szczepionki, po których nastąpi dodatkowe wstrzyknięcie (dawka uzupełniająca).

- Odstępy pomiędzy poszczególnymi wstrzyknięciami powinny wynosić co najmniej 2 miesiące.
- Dawka uzupełniająca zostanie podana w drugim roku życia, z zachowaniem odstępu co najmniej 2 miesięcy od drugiego wstrzyknięcia.

#### **Dzieci w wieku 12 miesięcy do 23 miesięcy w czasie podawania pierwszej dawki**

Dzieci w wieku 12 do 23 miesięcy powinny otrzymać dwa wstrzyknięcia szczepionki, po których nastąpi dodatkowe wstrzyknięcie (dawka uzupełniająca).

- Odstęp pomiędzy wstrzyknięciami powinien wynosić co najmniej 2 miesiące.
- Dawka uzupełniająca zostanie podana z zachowaniem odstępu 12 do 23 miesięcy od drugiego wstrzyknięcia.

#### **Dzieci w wieku 2 lat do 10 lat w czasie podawania pierwszej dawki**

Dzieci w wieku od 2 do 10 lat powinny otrzymać dwa wstrzyknięcia szczepionki.

- Odstęp pomiędzy wstrzyknięciami powinien wynosić co najmniej 1 miesiąc.

#### **Młodzież i dorośli w wieku od 11 lat w czasie podawania pierwszej dawki**

Młodzież (w wieku od 11 lat) i dorośli powinni otrzymać dwa wstrzyknięcia szczepionki.

- Odstęp pomiędzy wstrzyknięciami powinien wynosić co najmniej 1 miesiąc.

#### **Dorośli w wieku powyżej 50 lat**

Brak dostępnych danych dla osób dorosłych w wieku powyżej 50 lat. Należy spytać lekarza o radę, czy przyjęcie szczepionki Bexsero byłoby korzystne.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości dotyczących szczepionki Bexsero należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każda szczepionka, szczepionka ta może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste działania niepożądane (dotyczy więcej niż 1 na 10 pacjentów), do których wystąpienia może dojść u pacjenta przyjmującego szczepionkę Bexsero (zgłaszane we wszystkich grupach wiekowych), to:

- ból/tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie skóry w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk skóry w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie skóry w miejscu wstrzyknięcia.

Po przyjęciu szczepionki mogą również wystąpić wymienione poniżej działania niepożądane.

#### **Niemowlęta i dzieci (do 10 lat)**

**Bardzo często** (dotyczy więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- gorączka ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
- brak apetytu
- tkliwość lub dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia (w tym ciężka tkliwość w miejscu wstrzyknięcia definiowana jako płacz w przypadku poruszenia kończyną, w którą wykonano zastrzyk)
- bolesność stawów
- wysypka skórna (dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy) (niezbyt często po podaniu dawki uzupełniającej)
- senność
- drażliwość
- nietypowy płacz
- wymioty
- biegunka
- ból głowy

**Często** (dotyczy mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- wysypka skórna (niemowlęta i dzieci w wieku od 2 do 10 lat)

**Niezbyt często** (dotyczy nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- wysoka gorączka ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )
- drgawki (w tym drgawki gorączkowe)
- wymioty (po podaniu dawki uzupełniającej)
- suchość skóry
- błądź (rzadko po podaniu dawki uzupełniającej)

**Rzadko** (dotyczy nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów)

- choroba Kawasaki mogąca obejmować takie objawy, jak gorączka trwająca przez pięć lub więcej dni w powiązaniu z wysypką na tułowiu, po której niekiedy następuje złuszczenie naskórka z dłoni i palców, obrzęk gruczołów szyjnych, zaczerwienienie oczu, ust, gardła i języka

- swędząca wysypka, wysypka skórna

## **Młodzież (w wieku od 11 lat) i dorośli**

**Bardzo często** (dotyczy więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- ból w miejscu wstrzyknięcia uniemożliwiający wykonywanie codziennych zajęć
- ból mięśni i stawów
- nudności
- złe samopoczucie ogólne
- ból głowy

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu obejmowały:

Reakcje alergiczne, które mogą obejmować ciężki obrzęk warg, jamy ustnej, gardła (mogący utrudniać połykanie), trudności w oddychaniu ze świszczącym oddechem lub kaszlem, wysypkę, utratę przytomności, bardzo niskie ciśnienie krwi.

Zasłabnięcie (nagle zwiotczenie mięśni), osłabione reakcje lub utrata świadomości oraz bledność lub sinawe zabarwienie skóry u małych dzieci.

Omdlenie lub uczucie omdlenia.

Gorączka (młodzież w wieku od 11 lat i dorośli).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak: silny obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, pęcherzyki w miejscu wstrzyknięcia lub wokół niego oraz twardy guzek w miejscu wstrzyknięcia (mogący się utrzymywać dłużej niż miesiąc).

Sztwywność karku lub zwiększoną wrażliwość na światło powodującą dyskomfort (światłowstręt), wskazującą na podrażnienie opon mózgowo – rdzeniowych, zgłaszano sporadycznie, krótko po szczepieniu. Objawy te miały charakter łagodny i przejściowy.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać BEXSERO**

Szczepionkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tej szczepionki po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku kartonowym po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub pielęgniarkę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Bexsero**

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

Substancje czynne:

Rekombinowane białko fuzyjne NHBA ze szczepów <i>Neisseria meningitidis</i> grupy B <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramów
Rekombinowane białko NadA ze szczepów <i>Neisseria meningitidis</i> grupy B <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramów
Rekombinowane białko fuzyjne fHbp ze szczepów <i>Neisseria meningitidis</i> grupy B <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramów
Pęcherzyki błony zewnętrznej (OMV) ze szczepu NZ98/254 bakterii <i>Neisseria meningitidis</i> grupy B mierzone jako całkowita ilość białka zawierającego PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 mikrogramów

<sup>1</sup> Wytwarzane przez komórki *E. coli* przy użyciu technologii rekombinacji DNA

<sup>2</sup> Adsorbowane na wodorotlenku glinu (0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

<sup>3</sup> NHBA (antygen *Neisseria* wiążący heparynę), NadA (adhezyna A ze szczepów *Neisseria meningitidis*), fHbp (białko wiążące czynnik H)

Pozostałe składniki:

sodu chlorek, histydyna, sacharoza i woda do wstrzykiwań (informacje na temat sodu i lateksu – patrz punkt 2).

### **Jak wygląda Bexsero i co zawiera opakowanie**

Szczepionka Bexsero ma postać zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z zatyczką (guma bromobutylova typu I) i nasadką ochronną (guma typu I lub II) z igłami lub bez igieł.

Wielkości opakowań: 1 lub 10 strzykawek.

Zawiesina jest białą, opalizującą cieczą.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny:**

GSK Vaccines S.r.l.

Via Fiorentina 1

53100 Siena

Włochy.

### **Wytwórca:**

GSK Vaccines S.r.l.

Bellaria-Rosia

53018 Sovicille (Siena)

Włochy.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **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**

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
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

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

#### **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  
recepacia.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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK

Tel: + 44 (0)800 221 441

customercontactuk@gsk.com

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

Podczas przechowywania, w ampułko-strzykawce zawierającej zawiesinę można zauważyć drobny białawy osad.

Przed użyciem należy silnie wstrząsnąć ampułko-strzykawkę w celu uzyskania jednorodnej zawiesiny.

Przed podaniem należy obejrzyć szczepionkę pod kątem obecności cząstek i zmiany barwy.  
W przypadku obecności jakichkolwiek obcych cząstek stałych i/lub zmiany w wyglądzie fizycznym nie należy podawać szczepionki. Jeśli w opakowaniu znajdują się dwie igły o różnej długości, należy wybrać odpowiednią igłę zapewniającą podanie domięśniowe.

Nie zamrażać.

Szczepionki Bexsero nie wolno mieszać z innymi szczepionkami w tej samej strzykawce.  
W przypadku konieczności równoczesnego podawania z innymi szczepionkami, szczepionki należy podać w oddzielne miejsca wstrzyknięć.

Należy zachować ostrożność aby upewnić się, że lek zostanie podany wyłącznie domięśniowo.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **ANEKS IV**

### **WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących szczepionki przeciw meningokokom grupy B (rDNA), złożonej, adsorbowanej, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Analiza danych dotyczących zgłoszeń odczynów ze strony opon mózgowo – rdzeniowych i ich typowych objawów w związku z podaniem szczepionki Bexsero, zgłoszonych w trakcie badań klinicznych oraz pochodzących z bazy zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu, wykazała łącznie 15 przypadków ze ścisłym powiązaniem czasowym między podaniem szczepionki a wystąpieniem objawów.

Wspomniane 15 przypadków cechowały raczej objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, ponieważ w większości przypadków obejmowały one kombinacje objawów takie jak: ból głowy / sztywność karku lub ból głowy / odczyn oponowy, ból głowy / światłowstręt i u małych dzieci sztywność karku, przyjmowanie nadmiernie zgiętej pozycji ciała, lub opistotonus / płacz z lub bez towarzyszącej gorączki, które występowały w niedługim odstępie czasu w stosunku do podania szczepionki Bexsero. W większości przypadków objawy miały nasilenie łagodne i zanikały najczęściej w ciągu 1 do 2 dni. W oparciu o szacunkową łączną liczbę podanych dawek szczepionki szacuje się, że częstość występowania tej reakcji jest bardzo niska. Na podstawie tej analizy, komitet PRAC rekomenduje aktualizację punktu 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego w celu dodania „podrażnienia opon mózgowo – rdzeniowych” jako działania niepożądanego o nieznanym częstości występowania. Należy dodać również krótki opis informujący, że objawy takie jak światłowstręt i sztywność karku zgłaszano sporadycznie, oraz że te działania niepożądane miały charakter łagodny i przejściowy. Należy również odpowiednio zaktualizować treść ulotki dołączanej do opakowania. Całkowity bilans korzyści i ryzyka stosowania szczepionki Bexsero pozostaje niezmienny, ale wymagana jest aktualizacja druków informacyjnych.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących szczepionki przeciw meningokokom grupy B (rDNA), złożonej, adsorbowanej, komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) szczepionkę przeciw meningokokom grupy B (rDNA), złożoną, adsorbowaną, pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.