

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bexsero injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa
B-ryhmän meningokokkirokote (rDNA, nelikomponenttinen, adsorboitunut)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

Rekombinanttia B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin NHBA-fuusioproteiinia ^{1, 2, 3}	50 mikrogrammaa
Rekombinanttia B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin NadA-proteiinia ^{1, 2, 3}	50 mikrogrammaa
Rekombinanttia B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin fHbp-fuusioproteiinia ^{1, 2, 3}	50 mikrogrammaa
B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -kannan NZ98/254 ulkokalvovesikkeleitä (OMV) PorA P1.4:ää sisältävänä kokonaisproteiinimääränä mitattuna ²	25 mikrogrammaa

¹ tuotettu *E. coli* -soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla

² adsorboitu alumiinihydroksidiin (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen), NadA (Neisserial adhesin A), fHbp (factor H binding protein)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.
Valkoinen opalisoiva nestemäinen suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bexsero on tarkoitettu 2 kuukauden iästä lähtien aktiiviseen immunisaatioon B-ryhmän *Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttamaa invasiivista meningokokkisairautta vastaan. Invasiivisen sairauden vaikutus eri ikäryhmiin sekä antigeeniepidemiologian vaihtelevuus B-ryhmän kantojen osalta eri maantieteellisillä alueilla on otettava huomioon rokotetta annettaessa. Ks. kohdasta 5.1 lisätietoja suojasta tiettyjä B-ryhmän kantoja vastaan. Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Taulukko 1. Yhteenveto annostuksesta

Ikä ensimmäisen annoksen antohetkellä	Perusimmunisaatio	Perusrokotusannosten antoväli	Tehoste
2–5 kuukauden ikäiset vauvat^a	Kolme 0,5 ml:n annosta	Ei alle 1 kuukausi	Kyllä, 1 annos 12–15 kuukauden iässä siten, että perusrokotussarjan ja tehosteannoksen antoväli on vähintään 6 kuukautta ^{b, c}
3–5 kuukauden ikäiset vauvat	Kaksi 0,5 ml:n annosta	Ei alle 2 kuukautta	
6–11 kuukauden ikäiset vauvat	Kaksi 0,5 ml:n annosta	Ei alle 2 kuukautta	Kyllä, 1 annos 2. elinvuotena siten, että perusrokotussarjan ja tehosteannoksen antoväli on vähintään 2 kuukautta ^c
12–23 kuukauden ikäiset lapset	Kaksi 0,5 ml:n annosta	Ei alle 2 kuukautta	Kyllä, 1 annos siten, että perusrokotussarjan ja tehosteannoksen antoväli on 12–23 kuukautta ^c
2–10 vuoden ikäiset lapset	Kaksi 0,5 ml:n annosta	Ei alle 1 kuukausi	Tehosteannosta tulisi harkita henkilöillä, joilla on virallisiin suosituksiin perustuen jatkuva altistumisriski meningokokki-infektioille ^d
Nuoret (≥ 11-vuotiaat) ja aikuiset*			

^a Ensimmäinen annos annetaan aikaisintaan 2 kuukauden iässä. Bexsero-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 8 viikon ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

^b Jos rokotuksen anto viivästyy, tehosterokotusta ei saa antaa 24 kuukauden iän jälkeen.

^c Ks. kohta 5.1. Lisäksi annettavien tehosteannosten tarvetta ja ajankohtaa ei ole vielä varmistettu.

^d Ks. kohta 5.1.

* Yli 50-vuotiaista aikuisista ei ole tietoja.

Antotapa

Rokote annetaan syvästi injektiona lihakseen, mieluiten vauvan reiden etu-sivuosaan tai vanhempien potilaiden hartialihaksen alueelle.

Jos samaan aikaan annetaan useampi kuin yksi rokote, ne on annettava eri kohtiin.

Rokotetta ei saa injisoida laskimoon, ihon alle eikä ihon sisään eikä sitä saa sekoittaa samaan ruiskuun muiden rokotteiden kanssa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteiden käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bexsero-rokotteen antamista on muiden rokotteiden tavoin lykättävä, jos rokotettavalla on akuutti vaikea kuumesairaus. Lievä infektio, kuten vilustuminen, ei kuitenkaan ole aihe rokotuksen lykkäämiselle.

Ei saa injisoida suoneen.

Kuten kaikkien injisoitavien rokotteiden kohdalla, asianmukaisen lääkärin hoidon ja valvonnan on oltava viipymättä saatavilla siltä varalta, että rokotteiden antamisen jälkeen ilmaantuu anafylaktinen reaktio.

Ahdistuneisuuteen liittyviä reaktioita, kuten vasovagaalisia reaktioita (pyörtyminen), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita voi ilmetä rokottamisen yhteydessä psykogeenisena reaktiona neulanpistoon (ks. kohta 4.8). On tärkeää toimia siten, että vältetään pyörtymisen seurauksena aiheutuvat vammat.

Tätä rokotetta ei saa antaa henkilöille, joilla on trombosytopenia tai jokin lihakseen annettavalle injektioon vasta-aiheen muodostava hyytymishäiriö, ellei mahdollinen hyöty ole selvästi antoon liittyvää riskiä suurempi.

Kuten muutkaan rokotteet, Bexsero ei välttämättä anna suojaa kaikille rokotetuille. Bexsero-rokotteeseen ei odoteta antavan suojaa kaikkia leviäviä B-ryhmän meningokokkikantoja vastaan (ks. kohta 5.1).

Terveydenhuollon ammattilaisten on oltava tietoisia siitä, että vauvoilla ja lapsilla (alle 2-vuotiailla) voi ilmetä rokottamisen jälkeen lämmön nousua, kuten monien rokotteiden kohdalla. Kuumelääkkeiden antaminen ennaltaehkäisyä rokotuksen yhteydessä ja pian sen jälkeen voi vähentää rokotuksen jälkeisten kuumereaktioiden ilmaantuvuutta ja voimakkuutta. Vauvoille ja lapsille (alle 2-vuotiailla) on aloitettava kuumelääkitys paikallisten suositusten mukaisesti.

Vasta-ainevaste aktiivisessa immunisaatiossa saattaa olla heikentynyt henkilöillä, joiden immuunivaste on alentunut joko immunosuppressiivisen hoidon, geneettisen tekijän tai jonkin muun syyn vuoksi. Immunogeenisuutta koskevat tiedot ovat saatavilla henkilöille, joilla on komplementtipuutos, asplenia tai jokin muu pernan toimintahäiriö (ks. kohta 5.1).

Riski ryhmän B *Neisseria meningitidis* aiheuttamaan invasiiviseen sairauteen on suurentunut henkilöillä, joilla on perinnöllinen komplementtipuutos (esimerkiksi C3 tai C5 puutos) ja henkilöillä, jotka saavat komplementin terminaalisen osan aktivaatiota estävää hoitoa (esimerkiksi ekulitsumabi). Riski on suurentunut, vaikka Bexsero-rokotuksen jälkeen muodostuisi vasta-aineita. Bexseron käytöstä yli 50-vuotiaille potilaille ei ole tietoja ja kroonisia sairauksia sairastaville potilaille tietoja on vain vähän.

Jos perusimmunisaatiosarja annetaan hyvin varhain keskosena syntyneille vauvoille (syntyneet ≤ 28 . raskausviikolla) ja erityisesti sellaisille, joilla on aiemmin ollut hengityselinten kehittymättömyyttä, on otettava huomioon mahdollinen apneariski ja että hengitystä on seurattava 48–72 tuntia. Koska rokottamisen hyöty tälle vauvoryhmälle on suuri, rokotusta ei pidä lykätä tai jättää antamatta.

Ruiskun kärjen korkki saattaa sisältää luonnonkumilateksia. Vaikka allergisten reaktioiden kehittymisen riski on erittäin pieni, terveydenhuollon ammattilaisten on harkittava hyöty-riskisuhdetta ennen tämän rokotteiden antamista henkilöille, joilla on aiemmin ollut lateksiyliherkkyyttä.

Kanamysiiniä käytetään valmistusprosessin alkuvaiheessa ja se poistetaan valmistuksen myöhemmissä vaiheissa. Jos valmisteessa on kanamysiiniä, sen pitoisuus lopullisessa rokotteessa on alle 0,01 mikrogrammaa/annos.

Bexseron käytön turvallisuutta kanamysiinille herkille henkilöille ei ole varmistettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Bexsero voidaan antaa samanaikaisesti seuraavien rokoteantigeenien kanssa joko monovalenttina tai yhdistelmärokotteena: kurkkumätä, jäykkäkouristus, soluton hinkuyskä, *Haemophilus influenzae* tyyppi b, inaktivoitu poliomyeliitti, hepatiitti B, heptavalentti pneumokokkikonjugaatti, tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko, vesirokko ja meningokokki C-ryhmän CRM –konjugaatti.

Kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin, että Bexseron anto ei vaikuttanut samanaikaisesti annettujen tavanomaisten rokotteiden immuunivasteisiin. Tämä perustuu yhdenvertaisiin vasta-ainevastemääriin verrattuna tavanomaisten rokotteiden antoon yksinään. Tutkimuksissa havaittiin epäjohdonmukaisia tuloksia vasteessa inaktivoituun poliovirustyyppiin 2 ja pneumokokkikonjugaatin serotyyppiin 6B sekä pienempiä vasta-ainetittereitä hinkuyskän pertaktiinantigeeniin, mutta nämä tiedot eivät viittaa kliinisesti merkittävään yhteisvaikutukseen.

Koska kuumeen, antopaikan aristuksen, ruokailutottumusten muutosten ja ärtyisyyden esiintyvyys on suurempi annettaessa Bexsero yhdessä edellä mainittujen rokotteiden kanssa, rokotteiden antamista erikseen on harkittava silloin, kun se on mahdollista. Estohoitona käytetty parasetamoli vähentää kuumeen ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta vaikuttamatta Bexseron tai tavanomaisesti käytettävien rokotteiden immunogeenisuuteen. Muiden kuumelääkkeiden kuin parasetamolin vaikutusta immuunivasteeseen ei ole tutkittu.

Bexseron antamista samanaikaisesti muiden kuin edellä mainittujen rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

Kun Bexsero annetaan samanaikaisesti muiden rokotteiden kanssa, se on annettava eri kohtaan (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauden aikaisesta käytöstä ei ole saatavissa riittävästi kliinisiä tietoja.

Mahdollista riskiä raskaana olevalle naiselle ei tunneta. Siitä huolimatta rokotetta ei pidä olla antamatta, kun on olemassa selvä meningokokki-infektiolle altistumisen riski.

Emoon tai sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta tai vaikutuksista raskauteen, emon käyttäytymiseen, naaraan hedelmällisyyteen tai postnataaliseen kehitykseen ei saatu näyttöä tutkimuksessa, jossa naaraskaniinit saivat Bexseroa noin 10 kertaa ihmisen annosta vastaavan määrän (painon perusteella).

Imetys

Rokotteen imetyksenaikaisesta turvallisuudesta naisille ja heidän lapsilleen ei ole saatavissa tietoja. Hyöty-riskisuhde on tutkittava, ennen kuin tehdään päätös rokotuksen antamisesta imetyksen aikana.

Rokotetuilla emokaniineilla tai niiden poikasilla ei ilmennyt haittavaikutuksia 29. imetyspäivään mennessä. Bexsero oli immunogeeninen emoilla, jotka rokotettiin ennen imetystä, ja poikasissa havaittiin vasta-aineita, mutta maidon vasta-ainepitoisuuksia ei määritetty.

Hedelmällisyys

Ihmisestä ei ole hedelmällisyystietoja saatavilla.

Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bexserolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jotkut kohdassa 4.8 Haittavaikutukset mainituista vaikutuksista saattavat kuitenkin vaikuttaa tilapäisesti ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Bexseron turvallisuutta arvioitiin 17 tutkimuksessa, joista 10 oli satunnaistettuja kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Näihin tutkimuksiin osallistui 10 565 tutkittavaa (≥ 2 kuukauden ikäisiä), jotka saivat vähintään yhden Bexsero-annoksen. Bexseroa saaneista 6 837 oli vauvoja ja lapsia (alle 2-vuotiaita), 1 051 oli lapsia (2–10-vuotiaita) ja 2 677 oli nuoria ja aikuisia. Niistä tutkittavista, jotka saivat vauvoille tarkoitetun Bexsero-perusrokotussarjan, 3 285 sai tehosteannoksen toisena elinvuotena.

Kliinisissä tutkimuksissa vauvoilla ja lapsilla (alle 2-vuotiailla) yleisimmin havaittuja paikallisia ja systeemisiä haittavaikutuksia olivat aristus ja eryteema antopaikassa, kuume ja ärtyisyys.

2., 4. ja 6. ikäkuukautena rokotettuja vauvoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa kuumetta (≥ 38 °C) ilmeni 69–79 %:lla tutkittavista, kun Bexsero annettiin samanaikaisesti tavanomaisten rokotteiden kanssa (jotka sisälsivät seuraavia antigenejä: pneumokokin 7-valenttista konjugaattia, kurkkumätää, jäykkäkouristusta, solutonta hinkuyskää, hepatiitti B:tä, inaktivoitua poliomyeliittiä ja *Haemophilus influenzae* tyyppi b:tä) verrattuna 44–59 %:iin tutkittavista, jotka saivat pelkästään tavanomaiset rokotukset. Kuumelääkkeiden käyttöä ilmoitettiin useammin myös vauvoilla, jotka saivat Bexseroa ja tavanomaisia rokotteita. Kun Bexsero annettiin yksinään, kuumeen esiintymistiheys oli samankaltainen kuin tavanomaisia vauvoille tarkoitettuja rokotteita koskeissa kliinisissä tutkimuksissa. Kun kuumetta ilmeni, se noudatti yleensä ennakoitavissa olevaa kaavaa. Useimmissa kuumeapauksissa kuume laski rokotusta seuraavana päivänä.

Nuorilla ja aikuisilla yleisimmin havaittuja paikallisia ja systeemisiä haittavaikutuksia olivat kipu antopaikassa, huonovointisuus ja päänsärky.

Haittavaikutusten ilmaantuvuuden tai vaikeusasteen lisääntymistä ei havaittu rokotussarjan seuraavien annosten yhteydessä.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset (perusimmunisaation tai tehosteannoksen jälkeen), joiden katsottiin ainakin mahdollisesti liittyvän rokottamiseen, on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet ovat seuraavat:

Hyvin yleinen:	($\geq 1/10$)
Yleinen:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Melko harvinainen:	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Harvinainen:	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen:	($< 1/10\ 000$)
Tuntematon:	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Kliinisissä lääketutkimuksissa raportoidut haitat sekä Bexseron markkinoille tulon jälkeisessä maailmanlaajuisessa spontaaniraportoinnissa ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa. Koska ilmoitukset reaktiot on todettu populaatiossa, jonka kokoa ei tiedetä, niiden esiintyvyyttä ei aina voida arvioida luotettavasti. Tästä syystä niiden yleisyydeksi on merkitty tuntematon.

Vauvat ja lapset (enintään 10-vuotiaat)

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: allergiset reaktiot (mukaan lukien analyfylaktiset reaktiot)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen: syömishäiriöt

Hermosto

Hyvin yleinen: uneliaisuus, epätavallinen itkeminen, päänsärky

Melko harvinainen: kouristuskohtaukset (mukaan lukien kuume-kouristukset)

Tuntematon: hypotonis-hyporesponsiivinen episodi, aivokalvoärsytys (merkkejä aivokalvoärsytyksestä kuten niskan jäykkyyttä tai valonarkuutta on satunnaisesti raportoitu pian rokotuksen jälkeen. Nämä oireet ovat olleet lieviä ja ohimeneviä)

Verisuonisto

Melko harvinainen: kalpeus (harvinaista tehosterokotuksen jälkeen)

Harvinainen: Kawasakin tauti

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: ripuli, oksentelu (melko harvinainen tehosterokotuksen jälkeen)

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen: ihottuma (12–23 kuukauden ikäiset lapset) (melko harvinainen tehosterokotuksen jälkeen)

Yleinen: ihottuma (2–10-vuotiaat lapset)

Melko harvinainen: ekseema

Harvinainen: urtikaria

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleinen: nivelkipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: kuume (≥ 38 °C), antopaikan aristus (mukaan lukien vaikea antopaikan aristus, joksi määriteltiin itku kyseistä raajaa liikuttaessa), antopaikan eryteema, antopaikan turvotus, antopaikan induraatio, ärtyisyys

Melko harvinainen: kuume (≥ 40 °C)

Tuntematon: injektiokohdan reaktiot (mukaan lukien rokotetun raajan laaja turpoaminen), rakkulat antopaikassa tai sen ympärillä ja injektiokohdassa oleva kyhmy, joka voi pysyä yli kuukauden ajan)

Nuoret (vähintään 11-vuotiaat) ja aikuiset

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: allergiset reaktiot (mukaan lukien analyfylaktiset reaktiot)

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky

Tuntematon: pyörtyminen tai vasovagaalinen reaktio antoon, aivokalvoärsytys (merkkejä aivokalvoärsytyksestä kuten niskan jäykkyyttä tai valonarkuutta on satunnaisesti raportoitu pian rokotuksen jälkeen. Nämä oireet ovat olleet lieviä ja ohimeneviä)

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: pahoinvointi

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleinen: lihaskipu, nivelkipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: antopaikan kipu (mukaan lukien vaikea antopaikan kipu, joksi määriteltiin kyvyttömyys suoriutua normaaleista päivittäisistä toimista), antopaikan turvotus, antopaikan induraatio, antopaikan eryteema, huonovointisuus

Tuntematon: kuume, injektiokohdan reaktiot (mukaan lukien rokotetun raajan laaja turpoaminen), rakkulat antopaikassa tai sen ympärillä ja injektiokohdassa oleva kyhmy, joka voi pysyä yli kuukauden ajan)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemukset yliannostuksista ovat niukkoja. Yliannostustapauksissa suositellaan elintoimintojen seurantaa ja mahdollista oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: meningokokkrokotteet, ATC-koodi: J07AH09

Vaikutusmekanismi

Immunisaatio Bexserolla on tarkoitettu stimuloimaan sellaisten bakteerivasta-aineiden tuotantoa, jotka tunnistavat NHBA-, NadA-, fHbp- ja PorA P1.4 -rokoteantigeenit (PorA P1.4 on immunodominantti antigeeni, jota esiintyy ulkokalvovesikkelikomponentissa) ja jotka oletettavasti suojaavat invasiiviselta meningokokkisairaukselta (IMD). Koska nämä antigeenit ilmestyvät vaihtelevasti eri kannoissa, rokotteen tuottamat vasta-aineet tappavat herkästi meningokokkibakteerit, jotka ilmentävät näitä antigeenejä riittävinä pitoisuuksina. Meningokokkien antigeenien tyypitysjärjestelmä (Meningococcal Antigen Typing System, MATS) kehitettiin liittämään meningokokkiryhmän B eri bakteerikantojen antigeeniprofiilit kantojen tappamiseen ihmisen komplementilla (hSBA) tehtävässä seerumin bakterisidianalyysissä. Vuosina 2007–2008 viidessä Euroopan maassa kerätyn noin 1 000 erilaisen invasiivisen meningokokkiryhmän B isolaatin tarkastelu osoitti, että alkuperämaan mukaan 73-87 %:ssa meningokokkiryhmän B isolaateista oli sopiva rokotteen kattama MATS-antigeeniprofiili. Noin tuhannesta kannasta yhteensä 78 % (95 %:n luottamusväli 63–90 %) oli mahdollisesti herkkiä rokotteen indusoimille vasta-aineille.

Kliininen teho

Bexseron tehoa ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Rokotteen teho on päätelty osoittamalla seerumin bakterisidisen vasta-ainevasteen induktio kuhunkin rokoteantigeeniin (ks. kohta Immunogeenisuus).

Immunogeenisuus

Seerumin bakterisidiset vasta-ainevasteet rokotteen kuhunkin antigeeniin NadA, fHbp, NHBA ja PorA P1.4 arvioitiin käyttämällä neljän meningokokkiryhmän B viitekantajoukkoa. Bakterisidiset vasta-aineet näitä kantoja vastaan mitattiin seerumin bakterisidimäärityksellä käyttämällä ihmisen seerumia komplementin lähteenä (hSBA). Kaikista rokotusohjelmista, joissa käytettiin NHBA:n viitekantaa, ei ole tietoja.

Useimmat primaarisista immunogeenisuustutkimuksista toteutettiin satunnaistettuina, kontrolloituina, kliinisinä monikeskustutkimuksina. Immunogeenisuus arvioitiin vauvoilla, lapsilla, nuorilla ja aikuisilla.

Immunogeenisuus vauvoilla ja lapsilla

Vauvoja koskevissa tutkimuksissa osallistujat saivat kolme Bexsero-annosta joko 2, 4 ja 6 tai 2, 3 ja 4 kuukauden ikäisenä sekä tehosteannoksen toisena elinvuotena heti 12 kuukauden ikäisenä. Seeruminäytteet otettiin ennen rokotusta, yksi kuukausi kolmannen rokotuksen jälkeen (ks. taulukko 2) ja yksi kuukausi tehosterokotuksen jälkeen (ks. taulukko 3). Jatkotutkimuksessa arvioitiin immuunivasteen säilymistä yksi vuosi tehosteannoksen jälkeen (ks. taulukko 3). Aiemmin rokottamattomat lapset saivat myös kaksi annosta toisena elinvuotena, ja vasta-aineiden säilyminen mitattiin yksi vuosi toisen annoksen jälkeen (ks. taulukko 4). Kahden annoksen jälkeinen immunogeenisuus on dokumentoitu myös toisessa tutkimuksessa vauvoilla, jotka olivat tutkimukseen tullessaan 6–8 kuukauden ikäisiä (ks. taulukko 4). Kahden annoksen rokotussarjaa, jonka jälkeen annettiin tehosteannos, on arvioitu kliinisessä tutkimuksessa 3–5 kuukauden ikäisillä vauvoilla.

Immunogeenisuus 2–5 kuukauden ikäisillä vauvoilla

Kolmen annoksen perusrokotussarja, jonka jälkeen annettiin tehosteannos

Immunogeenisuustulokset yhden kuukauden kuluttua kolmen Bexsero-annoksen jälkeen, kun annokset annettiin 2, 3, 4 ja 2, 4, 6 kuukauden ikäisille vauvoille, on esitetty taulukossa 2. Bakterisidiset vasta-ainevasteet meningokokkiviitekantoja vastaan yksi kuukausi kolmannen rokotteen jälkeen olivat korkeat fHbp-, NadA- ja PorA P1.4 -antigeenejä vastaan molemmissa Bexseron rokotusohjelmissä. Bakterisidiset vasteet myös NHBA-antigeeniä vastaan olivat korkeita vauvoilla, joille annettiin rokotus 2., 4., 6. kuukauden aikataulun mukaan, mutta tämä antigeeni vaikutti olevan heikommin immunogeeninen 2., 3., 4. kuukauden aikataululla. NHBA-antigeenin tämän rokotusohjelman yhteydessä havaitun heikomman immunogeenisuuden kliiniset seuraukset eivät ole tiedossa.

Taulukko 2. Seerumin bakterisidiset vasta-ainevasteet 1 kuukausi 2., 3., 4. tai 2., 4., 6. ikäkuukautena annetun kolmannen Bexsero-annoksen jälkeen

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

* % seropositiivisia = niiden tutkittavien prosenttiosuus, jotka saavuttivat hSBA-titterin $\geq 1:5$.

** GMT = titterin geometrinen keskiarvo.

Tiedot bakterisidisten vasta-aineiden säilymisestä 8 kuukautta 2., 3. ja 4. ikäkuukautena annetun Bexsero-rokotuksen jälkeen ja 6 kuukautta 2., 4. ja 6. ikäkuukautena annetun Bexsero-rokotuksen jälkeen (tehosteannosta edeltävä ajankohta) sekä tehostetiedot 12. ikäkuukautena annetun neljännen Bexsero-annoksen jälkeen on esitetty taulukossa 3. Immuunivasteen säilyminen yksi vuosi tehosteannoksen jälkeen on esitetty myös taulukossa 3.

Taulukko 3. Seerumin bakterisidiset vasta-ainevasteet, kun tehosteannos annettiin 12 kuukautta 2., 3. ja 4. tai 2., 4. ja 6. ikäkuukautena annetun perusrokotussarjan jälkeen, sekä bakterisidisen vasta-aineen säilyminen yksi vuosi tehosteannoksen jälkeen

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

* tehosterokotusta edeltävä ajankohta edustaa bakterisidisten vasta-aineiden säilymistä 8 kuukautta 2., 3. ja 4. ikäkuukautena annetun Bexsero-rokotuksen jälkeen ja 6 kuukautta 2., 4. ja 6. ikäkuukautena annetun Bexsero-rokotuksen jälkeen.

** % seropositiivisia = niiden tutkittavien prosenttiosuus, jotka saavuttivat hSBA-titterin > 1:5.

*** GMT = titterin geometrinen keskiarvo.

Lisätutkimuksessa, johon osallistui vauvoina täydellisen perusrokotus- ja tehosteohjelman mukaisesti rokotettuja 4 vuoden ikäisiä lapsia, havaittiin PorA P1.4- ja fHbp-antigeenien vasta-ainetitterien laskua (9–10 % ja 12–20 % tutkittavista, joiden hSBA-titteri oli \geq 1:5). Samassa tutkimuksessa vaste lisääntymiseen viittasi immunologiseen muistiin, koska 81–95 % tutkittavista saavutti hSBA-titterin \geq 1:5 PorA P1.4 -antigeeneille ja 97–100 % fHbp-antigeeneille lisärokotuksen jälkeen. Tämän havainnon kliinistä merkitystä tai lisätehosteannoksen tarvetta suojaavan immuniteetin säilymiseksi pidempään ei ole varmistettu.

Kahden annoksen perusrokotussarja, jonka jälkeen annettiin tehosteannos

Bexsero-valmisteen immunogeenisuutta kahden annoksen perusrokotussarjan (annokset 3,5 kuukauden ja 5 kuukauden iässä) tai kolmen annoksen perusrokotussarjan (annokset 2,5 kuukauden, 3,5 kuukauden ja 5 kuukauden iässä) ja tämän jälkeen annetun tehosteannoksen jälkeen arvioitiin lisäksi faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa, jossa vauvojen rokotukset aloitettiin 2–5 kuukauden iässä. Seropositivisten tutkittavien (eli tutkittavien, joiden hSBA-arvo oli vähintään 1:4) prosenttiosuus vaihteli välillä 44–100 % yhden kuukauden kuluttua toisesta annoksesta ja välillä 55–100 % yhden kuukauden kuluttua kolmannesta annoksesta. Yhden kuukauden kuluttua tehosteannoksesta, joka annettiin 6 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen, seropositivisten tutkittavien prosenttiosuudet vaihtelivat välillä 87–100 % kahden annoksen rokotussarjan jälkeen ja välillä 83–100 % kolmen annoksen rokotussarjan jälkeen.

Vasta-aineiden säilyminen arvioitiin jatkotutkimuksessa 3–4 vuoden ikäisillä lapsilla. Seropositivisten tutkittavien prosenttiosuudet olivat 2–3 vuoden kuluttua aiemmista rokotuksista samaa luokkaa sekä ryhmässä, jossa annettiin kaksi Bexsero-annosta ja tehosteannos (vaihteluväli 35–91 %), että ryhmässä, jossa annettiin kolme annosta ja tehosteannos (vaihteluväli 36–84 %). Samassa tutkimuksessa 2–3 vuotta tehosteannoksen jälkeen annetun lisäannoksen tuottama vaste viittasi immunologiseen muistiin, sillä 81–100 %:lla ja 70–99 %:lla tutkittavista todettiin vahva vasta-ainevaste kaikkia Bexsero-rokotteen antigeenejä vastaan. Nämä havainnot vastaavat käsitystä, että sekä kahden annoksen perusrokotussarja että kolmen annoksen perusrokotussarja tuottavat riittävän perussuojan, kun ne annetaan imeväisiässä ja niiden jälkeen annetaan Bexsero-tehosteannos.

Immunogeenisuus 6–11 kuukauden ikäisillä vauvoilla ja 12–23 kuukauden ikäisillä lapsilla

Kahden annoksen jälkeinen immunogeenisuus, kun annokset annettiin 6–23 kuukauden ikäisille lapsille kahden kuukauden välein, on dokumentoitu kahdessa tutkimuksessa, joiden tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 4. Serovasteluvut ja hSBA GMT -arvot olivat korkeita jokaista rokoteantigeeniä vastaan ja samankaltaisia kahden annoksen sarjan jälkeen 6–8 kuukauden ikäisillä vauvoilla sekä 13–15 kuukauden ikäisillä lapsilla. Myös tiedot vasta-aineen säilymisestä yksi vuosi 13 ja 15 kuukauden ikäisille lapsille annettujen kahden annoksen jälkeen on koottu taulukkoon 4.

Taulukko 4. Seerumin bakterisidiset vasta-ainevasteet, kun Baxsero-rokotus annettiin 6 ja 8 kuukauden iässä tai 13 ja 15 kuukauden iässä sekä bakterisidisen vasta-aineen säilyminen yksi vuosi 13 ja 15 kuukauden iässä annettujen kahden annoksen jälkeen

Antigeeni		Ikäryhmä	
		6–11 kuukautta	12–23 kuukautta
		Rokotusikä	
		6, 8 kuukautta	13, 15 kuukautta
fHbp	<u>1 kuukausi toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia* (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT** (95 %:n luottamusväli)	N = 23 100 % (85–100) 250 (173–361)	N = 163 100 % (98–100) 271 (237–310)
	<u>12 kuukautta toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	-	N = 68 74 % (61–83) 14 (9,4–20)
NadA	<u>1 kuukausi toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	N = 23 100 % (85–100) 534 (395–721)	N = 164 100 % (98–100) 599 (520–690)
	<u>12 kuukautta toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	-	N = 68 97 % (90–100) 70 (47–104)
PorA P1.4	<u>1 kuukausi toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	N = 22 95 % (77–100) 27 (21–36)	N = 164 100 % (98–100) 43 (38–49)
	<u>12 kuukautta toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	-	N = 68 18 % (9–29) 1,65 (1,2–2,28)
NHBA	<u>1 kuukausi toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	-	N = 46 63 % (48–77) 11 (7,07–16)
	<u>12 kuukautta toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	-	N = 65 38 % (27–51) 3,7 (2,15–6,35)

* % seropositiivisia = niiden tutkittavien prosenttiosuus, jotka saavuttivat hSBA-titterin $\geq 1:4$ (iän vaihteluväli 6–11 kuukautta) ja hSBA-titterin $\geq 1:5$ (iän vaihteluväli 12–23 kuukautta).

** GMT = titterin geometrinen keskiarvo.

Immunogeenisuus 2–10 vuoden ikäisillä lapsilla

Kahden, joko yhden tai kahden kuukauden välein annetun Bexsero-annoksen immunogeenisuutta 2–10 vuoden ikäisillä lapsilla on arvioitu faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa sekä sen jatkotutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa tutkittavat saivat kaksi Bexsero-annosta kahden kuukauden välein. Tulosten yhteenveto esitetään taulukossa 5. Kahden annoksen rokotussarjan jälkeen lapsilla todettiin suuret serologiset vasteprocentit ja hSBA GMT -arvot kutakin rokoteantigeenia vastaan (taulukko 5).

Taulukko 5. Seerumin bakterisidiset vasta-ainevasteet 1 kuukauden kuluttua toisesta Bexsero-annoksesta 2–10-vuotiailla lapsilla, jotka saivat rokoteannokset 0 kuukauden ja 2 kuukauden kohdalla

Antigeeni		2–5-vuotiaat	6–10-vuotiaat
fHbp	% seropositiivisia* (95 %:n luottamusväli)	N = 99 100 % (96–100)	N = 287 99 % (96–100)
	hSBA GMT** (95 %:n luottamusväli)	140 (112–175)	112 (96–130)
NadA	% seropositiivisia (95 %:n luottamusväli)	N = 99 99 % (95–100)	N = 291 100 % (98–100)
	hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	584 (466–733)	457 (392–531)
PorA P1.4	% seropositiivisia (95 %:n luottamusväli)	N = 100 98 % (93–100)	N = 289 99 % (98–100)
	hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	42 (33–55)	40 (34–48)
NHBA	% seropositiivisia (95 %:n luottamusväli)	N = 95 91 % (83–96)	N = 275 95 % (92–97)
	hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	23 (18–30)	35 (29–41)

* % seropositiivisia = niiden tutkittavien prosenttiosuus, jotka saavuttivat hSBA-titterin $\geq 1:4$ (fHbp-, NadA-, PorA P1.4 -antigeenien viitekantoja vastaan) ja hSBA-titterin $\geq 1:5$ (NHBA-antigeenin viitekantaa vastaan).

** GMT = titterin geometrinen keskiarvo.

Jatkotutkimuksessa, jossa rokottamattomille lapsille annettiin kaksi Bexsero-annosta yhden kuukauden välein, suuri prosenttiosuus tutkittavista oli seropositiivisia yhden kuukauden jälkeen toisesta annoksesta. Myös ensimmäisen annoksen tuottamaa varhaista immuunivastetta arvioitiin. Eri kantojen suhteen seropositiivisten tutkittavien (eli tutkittavien, joiden hSBA-arvo oli vähintään 1:4) prosenttiosuus vaihteli välillä 46–95 % yhden kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja välillä 69–100 % yhden kuukauden kuluttua toisesta annoksesta (taulukko 6).

Taulukko 6. Seerumin bakterisidiset vasta-aineasteet 1 kuukauden kuluttua toisesta Bexsero-annoksesta 2–10-vuotiailla lapsilla, jotka saivat rokoteannokset 0 kuukauden ja 1 kuukauden kohdalla

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

* % seropositiivisia = niiden tutkittavien prosenttiosuus, jotka saavuttivat hSBA-titterin $\geq 1:4$ (fHbp-, NadA-, PorA P1.4 -antigeenien viitekantoja vastaan) ja hSBA-titterin $\geq 1:5$ (NHBA-antigeenin viitekantaa vastaan).

** GMT = titterin geometrinen keskiarvo.

Jatkotutkimuksessa arvioitiin myös vasta-aineen pysyvyyttä ja vastetta tehosteannokselle lapsilla, jotka saivat kahden annoksen perusrököttussarjan 2–5 tai 6–10 vuoden iässä. 24–36 kuukauden jälkeen seropositiivisten tutkittavien (eli hSBA vähintään 1:4) prosenttiosuudet laskivat, vaihdellen kantojen välillä 21–74 % 4–7-vuotiailla lapsilla ja 47–86 % 8–12-vuotiailla lapsilla. 24–36 kuukautta perusrököttussarjan jälkeen annetulla tehosteannoksella saatu vaste viittasi immunologiseen muistiin, koska seropositiivisten tutkittavien prosenttiosuudet vaihtelivat kantojen välillä 93–100 % 4–7-vuotiailla ja 96–100 % 8–12-vuotiailla lapsilla.

Immunogeenisuus nuorilla (≥ 11 -vuotiaat) ja aikuisilla

Nuoret saivat kaksi Bexsero-annosta yhden, kahden tai kuuden kuukauden välein. Näistä tiedoista on esitetty yhteenveto taulukoissa 7 ja 8.

Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa tietoja kerättiin kahden Bexsero-annoksen jälkeen, kun annosväli oli yksi tai kaksi kuukautta (ks. taulukko 9).

Yhden tai kahden kuukauden välein annettujen kahden annoksen rokotusohjelman yhteydessä havaittiin samankaltaisia immuunivasteita sekä aikuisilla että nuorilla. Samankaltaisia vasteita havaittiin myös nuorilla, joille annettiin kaksi Bexsero-annosta kuuden kuukauden välein.

Taulukko 7. Seerumin bakterisidiset vasta-ainevasteet nuorilla yksi kuukausi kahden Bexsero-annoksen jälkeen, kun annokset annettiin kahden erilaisen antoaikataulun mukaan, sekä bakterisidisten vasta-aineiden säilyminen 18–23 kuukautta toisen annoksen jälkeen

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

* % seropositiivisia = niiden tutkittavien prosenttiosuus, jotka saavuttivat hSBA-titterin $\geq 1:4$.

** GMT = titterin geometrinen keskiarvo.

Nuorilla tehdyssä tutkimuksessa bakterisidiset vasteet kahden Bexsero-annoksen jälkeen ryhmiteltiin lähtötilanteen hSBA-titterin $< 1:4$ tai $\geq 1:4$ mukaan. Yhteenveto serovasteluvuista ja niiden tutkittavien prosenttiosuudesta, joiden hSBA-titteri suureni vähintään nelinkertaiseksi verrattuna lähtötilanteeseen yksi kuukausi toisen Bexsero-annoksen jälkeen, on esitetty taulukossa 8.

Bexero-rokotuksen jälkeen suuri prosenttiosuus tutkittavista oli seropositiivisia ja saavutti hSBA-titterin suurenemisen nelinkertaiseksi rokotusta edeltäneestä tilanteesta riippumatta.

Taulukko 8. Niiden nuorten prosenttiosuus, joilla oli serovaste ja bakterisidinen titteri suureni vähintään nelinkertaiseksi yksi kuukausi kahden Bexsero-annoksen jälkeen, kun rokotteet annettiin erilaisten kahden annoksen rokotusohjelmien mukaisesti – ositettuna rokotusta edeltäneiden tittereiden mukaisesti.

Antigeeni			0, 1 kuukautta	0, 2 kuukautta	0, 6 kuukautta
fHbp	% seropositiivisia* toisen annoksen jälkeen (95 %:n luottamusväli)	Rokotusta edeltävä titteri < 1:4	N = 369 100 % (98–100)	N = 179 100 % (98–100)	N = 55 100 % (94–100)
		rokotusta edeltävä titteri ≥ 1:4	N = 269 100 % (99–100)	N = 140 100 % (97–100)	N = 31 100 % (89–100)
	niiden tutkittavien osuus (%), joiden titteri nelinkertaistui toisen annoksen jälkeen (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri < 1:4	N = 369 100 % (98–100)	N = 179 100 % (98–100)	N = 55 100 % (94–100)
		rokotusta edeltävä titteri ≥ 1:4	N = 268 90 % (86–93)	N = 140 86 % (80–92)	N = 31 90 % (74–98)
NadA	% seropositiivisia toisen annoksen jälkeen (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri < 1:4	N = 427 100 % (99–100)	N = 211 99 % (97–100)	N = 64 98 % (92–100)
		rokotusta edeltävä titteri ≥ 1:4	N = 212 100 % (98–100)	N = 109 100 % (97–100)	N = 22 100 % (85–100)
	niiden tutkittavien osuus (%), joiden titteri nelinkertaistui toisen annoksen jälkeen (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri < 1:4	N = 426 99 % (98–100)	N = 211 99 % (97–100)	N = 64 98 % (92–100)
		rokotusta edeltävä titteri ≥ 1:4	N = 212 96 % (93–98)	N = 109 95 % (90–98)	N = 22 95 % (77–100)
PorA P1.4	% seropositiivisia toisen annoksen jälkeen (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri < 1:4	N = 427 100 % (98–100)	N = 208 100 % (98–100)	N = 64 100 % (94–100)
		rokotusta edeltävä titteri ≥ 1:4	N = 212 100 % (98–100)	N = 111 100 % (97–100)	N = 22 100 % (85–100)
	niiden tutkittavien osuus (%), joiden titteri nelinkertaistui toisen annoksen jälkeen (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri < 1:4	N = 426 99 % (98–100)	N = 208 100 % (98–100)	N = 64 100 % (94–100)
		rokotusta edeltävä titteri ≥ 1:4	N = 211 81 % (75–86)	N = 111 77 % (68–84)	N = 22 82 % (60–95)
NHBA	% seropositiivisia toisen annoksen jälkeen (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri < 1:4	N = 2 100 % (16–100)	N = 9 100 % (66–100)	-
		rokotusta edeltävä titteri ≥ 1:4	N = 44 100 % (92–100)	N = 37 100 % (91–100)	-
	niiden tutkittavien osuus (%), joiden titteri nelinkertaistui toisen annoksen jälkeen (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri < 1:4	N = 2 100 % (16–100)	N = 9 89 % (52–100)	-
		rokotusta edeltävä titteri ≥ 1:4	N = 44 30 % (17–45)	N = 37 19 % (8–35)	-

* % seropositiivisia = niiden tutkittavien prosenttiosuus, jotka saavuttivat hSBA-titterin ≥ 1:4.

Tiedot vasta-aineen pysyvyydestä nuorilla saatiin faasin 3 tutkimuksen jatkotutkimuksesta. Noin 7,5 vuotta kahden annoksen perusrokotussarjan jälkeen niiden tutkittavien, joilla hSBA:n $\geq 1:4$, prosenttiosuus laski, vaihdellen kantojen välillä 29–84 %. 7,5 vuotta perusrokotussarjan jälkeen annostellulla tehosteannoksella saatu vaste viittasi immunologiseen muistiin, sillä niiden tutkittavien prosenttiosuus, joilla hSBA $\geq 1:4$, vaihteli kantojen välillä 93–100 %.

Samassa jatkotutkimuksessa arvioitiin vasta-aineen pysyvyyttä myös toiseen faasin 3 tutkimukseen osallistuneilla nuorilla. Noin neljän vuoden kuluttua kahden annoksen perusrokotussarjasta, niiden tutkittavien prosenttiosuus, joilla hSBA $\geq 1:5$, yleisesti laski toisen annoksen jälkeisestä kantojen välillä vaihdelleesta 68–100 %:sta tasolle 9–84 %. 4 vuotta perusrokotussarjan jälkeen annostellulla tehosteannoksella saatu vaste viittasi immunologiseen muistiin, sillä niiden tutkittavien prosenttiosuus, joilla hSBA $\geq 1:5$, vaihteli kantojen välillä 92–100 %.

Taulukko 9. Aikuisten seerumin bakterisidiset vasta-ainevasteet kahden Bexsero-annoksen jälkeen, kun annokset annettiin kahden erilaisen antoaikataulun mukaan

Antigeeni		0, 1 kuukautta	0, 2 kuukautta
fHbp	1 kuukausi toisen annoksen jälkeen	N = 28	N = 46
	% seropositiivisia* (95 %:n luottamusväli)	100 % (88–100)	100 % (92–100)
	hSBA GMT** (95 %:n luottamusväli)	100 (75–133)	93 (71–121)
NadA	1 kuukausi toisen annoksen jälkeen	N = 28	N = 46
	% seropositiivisia (95 %:n luottamusväli)	100 % (88–100)	100 % (92–100)
	hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	566 (338–948)	144 (108–193)
PorA P1.4	1 kuukausi toisen annoksen jälkeen	N = 28	N = 46
	% seropositiivisia (95 %:n luottamusväli)	96 % (82–100)	91 % (79–98)
	hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	47 (30–75)	32 (21–48)

* % seropositiivisia = niiden tutkittavien prosenttiosuus, jotka saavuttivat hSBA-titterin $\geq 1:4$.

** GMT = titterin geometrinen keskiarvo.

Seerumin bakterisidista vastetta NHBA-antigeneille ei ole arvioitu.

Immunogeenisuus erityispotilailla

Lapset ja nuoret, joilla on komplementtipuutos, asplenia tai muu pernan toimintahäiriö

Faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa tutkittaville annosteltiin kaksi annosta Bexseroa kahden kuukauden välein. Tutkittavat olivat 2–17-vuotiaita komplementtipuutosta (40), aspleniaa tai muuta pernan toimintahäiriötä (107) sairastavia lapsia ja nuoria sekä iän suhteen vakioituja terveitä verrokkeja (85). Kuukauden kuluttua kahden annoksen rokotesarjan jälkeen, komplementtipuutosta sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla oli asplenia tai pernan toimintahäiriö prosenttiosuus tutkittavista, joilla hSBA $\geq 1:5$ oli vastaavasti 87 % ja 97 % fHbp antigeenille, 95 % ja 100 % NadA antigeenille, 68 % ja 86 % PorA P1.4 antigeenille ja 73 % ja 94 % NHBA antigeenille. Tulokset osoittivat immuunivasteen muodostumisen immuunipuutteisilla henkilöillä. Terveillä tutkittavilla prosenttiosuus tutkittavista, joilla hSBA $\geq 1:5$ oli 98 % fHbp antigeenille, 99 % NadA antigeenille, 83 % PorA P1.4. antigeenille ja 99 % NHBA antigeenille.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Bexsero-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien ryhmän B *Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttaman meningokokkisairausten ennaltaehkäisyssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Histidiini
Sakkarooosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Katso adsorbenttien tiedot kohdasta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on mäntätulppa (tyypin I bromobutyylikumia) ja kärjen suojakorkki (tyypin I tai tyypin II kumia), neulalla tai ilman neulaa.

Pakkauskoko 1 tai 10 ruiskua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Suspension sisältävään esitäytettyyn ruiskuun on havaittu muodostuneen säilytyksen aikana hienojakoista luonnonvalkoista sakkaa.

Ravista esitäytettyä ruiskua hyvin ennen käyttöä, jotta muodostuu homogeeninen suspensio.

Rokote on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen antoa. Jos vierashiukkasia ja/tai fysikaalisia muutoksia havaitaan, rokotetta ei saa antaa. Jos pakkauksessa toimitetaan kaksi eripituista neulaa, niistä on valittava asianmukainen neula, jolla varmistetaan rokotteen anto lihakseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. tammikuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Biologisten vaikuttavien aineiden (NHBA, NadA, fHbp) valmistajien nimet ja osoitteet

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Itävalta

Biologisen vaikuttavan aineen (ulkokalvovesikkelien) valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite:

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratorioissa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratorioissa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bexsero injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa
B-ryhmän meningokokkirokote (rDNA, nelikomponenttinen, adsorboitunut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

0,5 ml:n annos sisältää:

Rekombinantteja B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i>	50/50/50 mikrogrammaa
NHBA-fuusioproteiinia/NadA-proteiinia/fHbp-fuusioproteiinia	
B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -kannan NZ98/254 ulkokalvovesikkeleitä (OMV) PorA P1.4:ää sisältävänä kokonaisproteiinimääränä mitattuna	25 mikrogrammaa

Adsorboitu alumiinihydroksidiin (0,5 mg Al³⁺).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumkloridi, histidiini, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio (0,5 ml)

1 x 0,5 ml suspensiota sisältävä esitäytetty ruisku, joissa neulat

1 x 0,5 ml suspensiota sisältävä esitäytetty ruisku ilman neuloja

10 x 0,5 ml suspensiota sisältävää esitäytettyä ruiskua joissa neulat

10 x 0,5 ml suspensiota sisältävää esitäytettyä ruiskua ilman neuloja

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ainoastaan lihakseen.

Ravistettava hyvin ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/812/001

EU/1/12/812/002

EU/1/12/812/003

EU/1/12/812/004

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Bexsero injektioneste, suspensio
Meningokokki B -rokote
i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 annos (0,5 ml)

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Bexsero injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa

B-ryhmän meningokokkirokote (rDNA, nelikomponenttinen, adsorboitunut)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinä saat tai lapsesi saa tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tai lapsellesi tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä rokote on määrätty vain sinulle tai lapsellesi.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Bexsero on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinä saat tai lapsesi saa Bexseroa
3. Miten Bexseroa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bexseron säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä BEXSERO on ja mihin sitä käytetään

Bexsero on rokote B-ryhmän meningokokkia vastaan.

Bexsero sisältää neljää erilaista B-ryhmän *Neisseria meningitidis* -bakteerin pintakomponenttia.

Bexseroa annetaan 2 kuukauden iästä lähtien suojaamaan *Neisseria meningitidis* -nimisen B-ryhmän bakteerin aiheuttamalta sairaudelta. Nämä bakteerit voivat aiheuttaa vakavia, toisinaan hengenvaarallisia, infektioita, kuten aivokalvotulehduksen (aivoja ja selkäydintä peittävän kalvon tulehduksen) ja verenmyrkytyksen.

Rokote stimuloi rokotetun henkilön elimistön luontaista puolustusjärjestelmää. Tämä tuottaa suojan sairautta vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinä saat tai lapsesi saa BEXSEROA

ÄLÄ käytä Bexseroa

- jos sinä olet tai lapsesi on allerginen vaikuttaville aineille tai tämän rokotteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinä saat tai lapsesi saa Bexseroa

- jos sinulla tai lapsellasi on vaikea infektio ja korkea kuume. Rokotusta on tällöin lykättävä. Lievä infektio, kuten vilustuminen, ei kuitenkaan edellytä rokotuksen lykkäämistä, mutta tarkista asia ensin lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.
- jos sinulla tai lapsellasi on hemofilia tai muu syy, jonka vuoksi veresi ei hyydy normaalisti, kuten verenohennuslääkityksen (antikoagulanttien) käyttö. Keskustele ensin lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.
- jos sinä olet tai lapsesi on saanut immuunijärjestelmän komplementin aktivaatiota estävää hoitoa, kuten ekulitsumabi. Huolimatta siitä, että sinä olet tai lapsesi on saanut Bexsero-

rokotuksen sinulla tai lapsellasi on suurentunut riski altistua *Neisseria meningitidis* ryhmän B bakteerin aiheuttamille taudeille.

- jos lapsesi on syntynyt ennenaikaisesti (28. raskausviikolla tai aiemmin) ja erityisesti, jos heillä oli hengitysvaikeuksia. Näillä lapsilla lyhytaikainen hengityksen pysähtyminen tai epäsäännöllinen hengitys voi olla kolmen ensimmäisen rokotuksen jälkeisen päivän aikana yleisempää. Nämä lapset voivat tarvita erityistä seurantaa.
- jos sinä olet tai lapsesi on allerginen kanamysiinille (antibiootille). Jos rokote sisältää kanamysiiniä, sitä on vain pieniä pitoisuuksia. Jos sinulla tai lapsellasi saattaa olla kanamysiiniallergia, keskustele ensin lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.

Neulanpisto voi aiheuttaa pyörtymisen, pyörryttävän olon tai muun stressiin liittyvän reaktion. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on aiemmin ilmennyt tämäntyyppisiä reaktioita.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos tiedät olevasi tai lapsesi on allerginen lateksille. Ruiskun kärjen korkki saattaa sisältää luonnonkumilateksia. Allergisen reaktion kehittymisen riski on erittäin pieni, mutta lääkärin tai sairaanhoitajan täytyy tietää allergiasta päättäessään, pitäisikö sinun tai lapsesi saada Bexsero-rokotus.

Bexseron käytöstä yli 50-vuotiaille aikuisille ei ole tietoa. Bexseron käytöstä kroonisia sairauksia sairastaville potilaille tai potilaille, joiden vastustuskyky on heikentynyt on rajoitetusti tietoa. Jos sinulla tai lapsellasi on heikentynyt vastustuskyky (esimerkiksi immuunisuppressiivisten lääkkeiden käytön, HIV-infektion tai elimistön luontaisen puolustusjärjestelmän perinnöllisen vajavuuden vuoksi), on mahdollista, että Bexseron teho on heikompi.

Bexsero, kuten mikään muukaan rokote, ei välttämättä anna täyttä suojaa kaikille rokotetuille.

Muut lääkevalmisteet ja Bexsero

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai lapsesi parhaillaan käyttää tai on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä tai jos olet tai lapsesi on äskettäin saanut jonkin muun rokotuksen.

Bexseroa voidaan antaa samanaikaisesti seuraavien rokotekomponenttien kanssa: kurkkumätä, jäykkäkouristus, hinkuyskä, *Haemophilus influenzae* tyyppi b (Hib), polio, B-hepatiitti, pneumokokki, tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko, vesirokko ja meningokokki C. Kysy lisätietoja lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.

Kun Bexsero annetaan samanaikaisesti muiden rokotteiden kanssa, se on annettava eri kohtaan.

Lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa kehottaa sinua antamaan lapsellesi kuumetta alentavaa lääkettä Bexseron antamisen yhteydessä ja sen jälkeen. Näin voidaan vähentää joitakin Bexseron haittavaikutuksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin saat Bexseroa. Lääkäri saattaa silti suositella, että saat Bexsero-rokotuksen, jos sinulla on meningokokki-infektiolle altistumisen riski.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Bexserolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Jotkut kohdassa 4 Mahdolliset haittavaikutukset mainituista vaikutuksista saattavat kuitenkin vaikuttaa tilapäisesti ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Bexsero sisältää natriumkloridia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten BEXSEROA käytetään

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Bexseron (0,5 ml) sinulle tai lapsellesi. Se pistetään lihakseen, vauvoilla yleensä reiteen ja lapsilla, nuorilla ja aikuisilla olkavarteen.

On tärkeää noudattaa lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeita rokotussarjan loppuun ottamisesta.

Ensimmäisen annoksen antohetkellä enintään 5 kuukauden ikäiset vauvat

Lapsesi saa kahden tai kolmen rokotuksen alkusarjan ja sen jälkeen vielä yhden rokotuksen (tehoste).

- Ensimmäinen rokotus annetaan aikaisintaan, kun vauva on 2 kuukauden ikäinen, jos perusrokotussarjaan kuuluu kolme rokotusta; rokotusten antovälin on oltava vähintään 1 kuukausi.
- Ensimmäinen rokotus annetaan aikaisintaan, kun vauva on 3 kuukauden ikäinen, jos perusrokotussarjaan kuuluu kaksi rokotusta; rokotusten antovälin on oltava vähintään 2 kuukautta.
- Tehoste annetaan 12–15 kuukauden iässä, kun perusrokotussarjan viimeisestä rokotuksesta on kulunut vähintään 6 kuukautta. Jos rokotuksen anto viivästyy, tehosterokotusta ei saa antaa 24 kuukauden iän jälkeen.

Ensimmäisen annoksen antohetkellä 6–11 kuukauden ikäiset vauvat

6–11 kuukauden ikäiset vauvat saavat kaksi rokotusta ja sen jälkeen vielä yhden (tehoste) rokotuksen.

- Rokotusten antovälin on oltava vähintään 2 kuukautta.
- Tehoste annetaan toisena elinvuotena, kun toisesta rokotuskerrasta on kulunut vähintään 2 kuukautta.

Ensimmäisen annoksen antohetkellä 12–23 kuukauden ikäiset lapset

12–23 kuukauden ikäiset lapset saavat kaksi rokotusta ja sen jälkeen vielä yhden (tehoste) rokotuksen.

- Rokotusten antovälin on oltava vähintään 2 kuukautta.
- Tehoste annetaan, kun toisesta rokotuskerrasta on kulunut 12–23 kuukautta.

Ensimmäisen annoksen antohetkellä 2–10 vuoden ikäiset lapset

2–10-vuotiaat lapset saavat kaksi rokotusta.

- Rokotusten antovälin on oltava vähintään 1 kuukausi.
- Lapsesi voi myös saada ylimääräisen rokotuksen (tehosterokotus).

Ensimmäisen annoksen antohetkellä vähintään 11-vuotiaat nuoret ja aikuiset

Nuoret (vähintään 11-vuotiaat) ja aikuiset saavat kaksi rokotusta.

- Rokotusten antovälin on oltava vähintään 1 kuukausi.
- Voit myös saada ylimääräisen rokotuksen (tehosterokotus).

Yli 50-vuotiaat aikuiset

Yli 50-vuotiaista aikuisista ei ole tietoja. Kysy lääkäriltä neuvoa, onko Bexsero-rokotteesta sinulle hyötyä.

Jos sinulla on kysymyksiä Bexserosta, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun sinulle tai lapsellesi annetaan Bexseroa, hyvin yleisiä (saattaa ilmetä useammalla kuin yhdellä rokotetulla kymmenestä) mahdollisesti ilmaantuvia haittavaikutuksia (joita on ilmoitettu kaikissa ikäryhmissä) ovat:

- kipu/aristus antopaikassa, ihon punoitus antopaikassa, ihon turvotus antopaikassa, ihon kovettuma antopaikassa.

Seuraavia haittavaikutuksia voi myös ilmaantua tämän rokotteen saamisen jälkeen.

Vauvat ja lapset (enintään 10-vuotiaat)

Hyvin yleinen (näitä saattaa ilmetä useammin kuin yhdellä rokotetulla kymmenestä)

- kuume (38 °C kuume tai sitä korkeampi)
- ruokahaluttomuus
- aristus tai epämiellyttävä tunne antopaikassa (mukaan lukien vaikea-asteinen antopaikan aristus, joka ilmenee itkuna kyseistä raajaa liikuttaessa)
- kivuliaat nivelet
- ihottuma (12–23 kuukauden ikäiset lapset) (melko harvinainen tehosterokotuksen jälkeen)
- uneliaisuus
- ärtyisyys
- epätavallinen itku
- oksentelu
- ripuli
- päänsärky.

Yleinen (näitä saattaa ilmetä enintään yhdellä rokotetulla kymmenestä)

- ihottuma (2–10-vuotiaat vauvat ja lapset).

Melko harvinainen (näitä saattaa ilmetä enintään yhdellä rokotetulla sadasta)

- korkea kuume (40 °C kuume tai sitä korkeampi)
- kouristuskouristukset (mukaan lukien kuumekouristukset)
- oksentelu (tehosterokotuksen jälkeen)
- ihon kuivuminen
- kalpeus (harvinaista tehosterokotuksen jälkeen).

Harvinainen (näitä saattaa ilmetä enintään yhdellä rokotetulla tuhannesta)

- Kawasakin tauti, johon voi liittyä oireina esim. yli viisi päivää kestävä kuumetta, johon liittyy ihottumaa vartalon alueella ja joskus ihon hilseilyä käsissä ja sormissa, turvonneita rauhasia kaulan alueella, punaiset silmät, huulet, kurkku ja kieli
- kutiava ihottuma, ihottuma.

Nuoret (vähintään 11-vuotiaat) ja aikuiset

Hyvin yleinen (näitä saattaa ilmetä useammin kuin yhdellä rokotetulla kymmenestä)

- kipu antopaikassa, mikä aiheuttaa kyvyttömyyden suoriutua normaaleista päivittäisistä toimista
- lihas- ja nivelkivut
- pahoinvointi
- yleinen sairaudentunne
- päänsärky.

Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Allergiset reaktiot, mm. voimakas turvotus huulissa, suussa, kurkussa (mikä voi aiheuttaa nielemisvaikeuksia), hengitysvaikeudet ja niihin liittyvä hengityksen vinkuminen tai yskiminen, ihottuma, tajunnan menetys ja hyvin matala verenpaine.
Kollapsi (lihasten äkillinen veltostuminen), poissaolo-kohtaukset tai huomiokyvyn heikkeneminen, kalpeus tai sinertävä ihon väri nuorilla lapsilla.
Pyöräyttävä olo tai pyörtäminen.
Kuume (aikuisilla ja nuorilla 11-vuotiaasta lähtien).
Injektiokohdan reaktiot kuten rokotetun raajan laaja turpoaminen, rakkulat antopaikassa tai sen ympärillä ja injektiokohdassa oleva kova patti, joka voi pysyä yli kuukauden ajan).
Niskan jäykkyyttä tai epämiellyttävää herkkyyttä valolle (valonarkuus), jotka ovat merkkejä aivokalvoärsytyksestä, on satunnaisesti raportoitu pian rokotuksen jälkeen; nämä oireet ovat olleet lieviä ja ohimeneviä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. BEXSERON säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä rokotetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä lääkäriltä tai sairaanhoitajalta. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Bexsero sisältää

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

Vaikuttavat aineet:

Rekombinanttia B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin NHBA-fuusioproteiinia ^{1, 2, 3}	50 mikrogrammaa
Rekombinanttia B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin NadA-proteiinia ^{1, 2, 3}	50 mikrogrammaa
Rekombinanttia B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin fHbp-fuusioproteiinia ^{1, 2, 3}	50 mikrogrammaa
B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -kannan NZ98/254 ulkokalvovesikkeleitä (OMV) PorA P1.4:ää sisältävänä kokonaisproteiinimääränä mitattuna ²	25 mikrogrammaa

¹ tuotettu *E. coli* -soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla

² adsorboitu alumiinihydroksidiin (0,5 mg Al³⁺).

³ NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen), NadA (Neisserial adhesin A), fHbp (factor H binding protein)

Muut aineet:

natriumkloridi, histidiini, sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (katso kohdasta 2 lisätietoa natriumista ja lateksista).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Bexsero on injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on mäntätulppa (tyypin I bromobutyylikumia) ja kärjen suojakorkki (tyypin I tai tyypin II kumia). Pakkaus on neuloilla tai ilman neuloja.

Pakkauskoko 1 tai 10 ruiskua.
Suspensio on valkoinen opalisoiva neste.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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 (0)45 9218 111

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Suspension sisältävään esitetyttyyn ruiskuun on havaittu muodostuneen säilytyksen aikana hienojakoista luonnonvalkoista sakkaa.

Ravista esitetyä ruiskua hyvin ennen käyttöä, jotta muodostuu homogeeninen suspensio.

Rokote on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen antoa. Jos vierashiukkasia ja/tai fysikaalisia muutoksia havaitaan, rokotetta ei saa antaa. Jos pakkauksessa toimitetaan kaksi eripituista neulaa, niistä on valittava asianmukainen neula, jolla varmistetaan rokotteen anto lihakseen.

Ei saa jäätyä.

Bexseroa ei saa sekoittaa samaan ruiskuun muiden rokotteiden kanssa.

Jos muiden rokotteiden antaminen samanaikaisesti on tarpeen, rokotteet on annettava eri kohtiin.

On varmistuttava siitä, että rokote annetaan vain lihakseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.