

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bexsero injekcinė suspensija užpildytame švirkšte  
Meningokokų B grupės vakcina (rDNR, komponentinė, adsorbuota)

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje dozėje (0,5 ml) yra:

Rekombinantinis <i>Neisseria meningitidis</i> B grupės NHBA sulietas baltymas <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogramų
Rekombinantinis <i>Neisseria meningitidis</i> B grupės NadA baltymas <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogramų
Rekombinantinis <i>Neisseria meningitidis</i> B grupės fHbp sulietas baltymas <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogramų
<i>Neisseria meningitidis</i> B grupės NZ98/254 padermės išorinės membranos pūslelės (OMV), nustatoma pagal bendrą baltymo, kurio sudėtyje yra PorA P1.4, kiekį <sup>2</sup>	25 mikrogramai

<sup>1</sup> pagamintas *E. coli* ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu

<sup>2</sup> adsorbuotas aliuminio hidroksidu (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (*Neisseria hepariną surišantis antigenas*), NadA (*Neisseria adhesinas A*), fHbp (*H faktorių surišantis baltymas*)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija.

Balta opalinė skysta suspensija.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Bexsero skirtas aktyviajai 2 mėnesių amžiaus ir vyresnių asmenų imunizacijai nuo infekcinių meningokokinių ligų, sukeltų B grupės *Neisseria meningitidis*. Vakcinuojant reikia atsižvelgti į infekcinių ligų poveikį skirtingų amžiaus grupių asmenims ir B grupės padermių antigeno epidemiologijos kintamumą skirtinguose geografiniuose regionuose. Informacija apie apsaugą nuo specifinių B grupės padermių pateikta 5.1 skyriuje. Vartojant šią vakciną reikia laikytis oficialių rekomendacijų.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

### Dozavimas

1 lentelė. Dozavimo suvestinė

Amžius suleidžiant pirmąją dozę	Pradinė imunizacija	Intervalai tarp pradinių dozių	Stiprinamoji dozė
<b>Kūdikiai nuo 2 iki 5 mėnesių</b> <sup>a</sup>	Trys dozės po 0,5 ml	Ne mažiau kaip 1 mėnuo	Taip, viena dozė, kuri skiriama tarp 12 ir 15 gyvenimo mėnesių, darant ne trumpesnę kaip 6 mėnesių pertrauką tarp pirminės vakcinacijos kurso ir stiprinamosios dozės suleidimo <sup>b, c</sup>
	Dvi dozės po 0,5 ml	Ne mažiau kaip 2 mėnesiai	
<b>Kūdikiai nuo 6 iki 11 mėnesių</b>	Dvi dozės po 0,5 ml	Ne mažiau kaip 2 mėnesiai	Taip, viena dozė, kuri skiriama antraisiais gyvenimo metais, darant bent 2 mėnesių pertrauką tarp pirminės vakcinacijos kurso ir stiprinamosios dozės suleidimo <sup>c</sup>
<b>Vaikai nuo 12 iki 23 mėnesių</b>	Dvi dozės po 0,5 ml	Ne mažiau kaip 2 mėnesiai	Taip, viena dozė, kuri skiriama, darant 12-23 mėnesių pertrauką tarp pirminės vakcinacijos kurso ir stiprinamosios dozės <sup>c</sup>
<b>Vaikai nuo 2 iki 10 metų</b> <b>Paaugliai (nuo 11 metų) ir suaugusieji</b> <sup>*</sup>	Dvi dozės po 0,5 ml	Ne mažiau kaip 1 mėnuo	Atsižvelgiant į oficialias rekomendacijas, reikia apsvarstyti revakcinacijos dozę asmenims, kuriems yra nuolatinė meningokokinės ligos rizika

- <sup>a</sup> Pirmąją dozę turi būti suleista ne anksčiau kaip 2 mėnesių amžiuje. Bexsero saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 8 savaičių amžiaus kūdikiams nenustatytas. Nėra duomenų.
- <sup>b</sup> Jei uždelsiama, stiprinamoji dozė neturėtų būti leidžiama vėliau kaip iki 24 mėnesių amžiuje.
- <sup>c</sup> Žr. 5.1 skyrių. Tolimesnės stiprinamosios dozės poreikis ir laikas nenustatyti.
- <sup>d</sup> Žr. 5.1 skyrių.
- <sup>\*</sup> 50 metų ir vyresnių suaugusiųjų duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Vakcina suleidžiama giliai į raumenis. Kūdikiams geriausia leisti į šlaunies anterolateralinę dalį, o vyresniems asmenims – žasto deltinio raumens srityje.

Jei vienu metu vartojama daugiau nei viena vakcina, injekcijas reikia suleisti skirtingose vietose.

Vakcinas negalima suleisti į veną, po oda ar į odą ir maišyti viename švirkšte su kitomis vakcinomis.

Vakcinas ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kaip ir kitų vakcinų, Bexsero vartojimas turi būti atidėtas, jei pacientas serga ūmine sunkia karščiavimą sukeliančia liga. Tačiau esant nedidelei infekcijai, pvz., peršalus, vakcinacijos atidėti nereikėtų.

Vaistinio preparato negalima leisti į kraujagysles.

Kaip ir vartojant visas injekcines vakcinas, būtina pasirūpinti greitai pasiekiamą reikiama medicinine pagalba ir priežiūra, jei vakcina sukeltų anafilaksinę reakciją.

Dėl paciento psichogeninės reakcijos į adatos dūrį, vakcinacijos metu gali pasireikšti su nerimu susijusių reakcijų, įskaitant vazovagalines reakcijas (sinkopė), hiperventiliacija arba su stresu susijusias reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Svarbu imtis priemonių norint išvengti paciento sužeidimų apalpus.

Šios vakcinas nereikėtų skirti asmenims, sergantiems trombocitopenija ar bet koku kitu kraujo krešėjimo sutrikimu, dėl kurio gydymas injekcijomis į raumenis draudžiamas, išskyrus atvejus, kai numatoma nauda gerokai viršija galimą riziką.

Kaip ir visos kitos vakcinas, Bexsero negali apsaugoti visų šia vakcina paskiepytų žmonių. Nesitikima, kad Bexsero apsaugos nuo visų paplitusių B grupės meningokoko padermių (žr. skyrių 5.1).

Sveikatos priežiūros specialistai turi įsidėmėti, kad po vakcinacijos kūdikiams ir vaikams (jaunesniems nei 2 metų amžiaus) gali pakilti temperatūra. Taip nutinka vartojant daugelį vakcinų. Vakcinacijos metu ir netrukus po jos profilaktiškai paskyrus antipiretikų galima sumažinti karščiavimo, atsiradusio dėl vakcinas, dažnį ir intensyvumą. Gydymas antipiretikais turi būti skiriamas atsižvelgiant į konkrečioje vietovėje galiojančias kūdikių ir vaikų (iki 2 metų amžiaus) gydymo nuostatas.

Asmenų, kurių imuninis atsakas yra sutrikęs dėl imunosupresinio gydymo, genetinių sutrikimų ar dėl kitokių priežasčių, antikūnų atsakas į aktyviają imunizaciją gali būti silpnesnis. Yra imunogeniškumo duomenų pacientams, kuriems yra tokių būklių, kaip komplemento trūkumas, asplenija ar blužnies funkcijos sutrikimas (žr. 5.1 skyrių).

Asmenims, kuriems yra paveldimas komplemento nepakankamumas (pavyzdžiui, C3 ar C5 nepakankamumas), ir asmenims, gydomiems galutinį komplemento aktyvinimą slopinančiais vaistinėmis preparatais (pavyzdžiui, ekulizumabu), yra didesnė B grupės *Neisseria meningitidis* sukeltos invazinės ligos rizika, net kai jų organizme po paskiepėjimo Bexsero yra susiformavę antikūnai.

Duomenų apie Bexsero vartojimą vyresniems kaip 50 metų asmenims nėra, o duomenys apie vartojimą lėtinėmis ligomis sergantiems pacientams yra riboti.

Paskyrus pradines imunizacijos serijas neišnešiotiems kūdikiams (gimusiems iki arba 28 nėštumo savaitę) ir ypač kūdikiams, kurių neišsivysčiusi kvėpavimo sistema, reikia turėti omenyje apnėjos riziką ir apsvaistyti poreikį stebėti kvėpavimą 48–72 valandas. Šios amžiaus grupės kūdikiams vakcinacijos nauda yra didelė, todėl jos atsisakyti ar atidėti nepatariama.

Švirkšto antgalio dangtelio sudėtyje gali būti natūralaus kaučiuko latekso. Nors alerginių reakcijų rizika labai maža, sveikatos priežiūros specialistai turėtų apsvaistyti naudos ir rizikos santykį prieš skirdami vakciną asmenims, kuriems anksčiau pasireiškė padidėjęs jautrumas lateksui.

Pirminiame gamybos procese naudojamas kanamicinas, vėliau jis pašalinamas. Jei kanamicino lieka, jo kiekis pagamintoje vakcinoje yra mažiau nei 0,01 mikrogramo vienoje dozėje. Neištirta, ar saugu Bexsero skiepyti kanamicinui jautrius asmenis.

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

### Vartojimas su kitomis vakcinomis

Bexsero galima skirti vartoti kartu su bet kuriuo iš toliau išvardytų vienvalečių ar kombinacinių vakcinų sudėtyje esančių vakcininių antigenų: difterijos, stabligės, neląstelinio kokliušo, B tipo *Haemophilus influenzae*, inaktyvinto poliomielito, hepatito B, septynvalenčio pneumokokinio konjugato, tymų, kiaulytės, raudonukės, vėjaraupių ir A, C, W, Y grupių meningokokinio konjugato.

Klinikiniai tyrimai parodė, kad rutinines vakcinas vartojant kartu su Bexsero, imuninės sistemos atsakas nebuvo paveiktas, remiantis nesumažėjusiu antikūnų atsako lygiu palyginti su tuo, koks jis buvo rutinines vakcinas vartojant atskirai. Ištyrus reakcijas į inaktyvintą 2 tipo poliomielito virusą ir pneumokokinio konjugato 6B serotipą gauti prieštaringi rezultatai, be to, buvo pastebėtas žemesnis kokliušo antigeną pertaktinę veikiančių antikūnų titras, bet šie duomenys nereiškia, kad sąveika kliniškai reikšminga.

Dėl didesnės karščiavimo, jautrumo injekcijos vietoje, dirglumo ir pakitusių valgymo įpročių rizikos, kai Bexsero buvo vartojama kartu su anksčiau išvardytomis vakcinomis, jei įmanoma, galima apsvarstyti vakcinaciją atskirai. Profilaktiškai vartojant paracetamolio, karščiavimo dažnumas ir stiprumas sumažėja, o Bexsero ar kitų rutininių vakcinų imunogeniškumas nepaveikiamas. Kitų antipiretikų (ne paracetamolio) poveikis imuniniam atsakui netirtas.

Bexsero vartojimas kartu su anksčiau nepamintomis vakcinomis neištirtas.

Vartojant Bexsero kartu su kitomis vakcinomis, injekcijų vietas turi būti skirtingos (žr. 4.2 skyrių).

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Nėštumas

Klinikinių duomenų apie poveikį nėštumui nepakanka.

Galimas pavojus nėščiosioms nežinomas. Nepaisant to, nereikėtų atidėti vakcinacijos, jei yra aiškus meningokoko infekcijos pavojus.

Atlikus tyrimą su triušių patelėmis, nepastebėta jokio toksinio poveikio vaikingai patelei ar vaisiui ir jokio poveikio nėštumui, patelių elgesiui, patelių vaisingumui ar postnataliniam vystymuisi. Šio tyrimo metu triušių patelėms buvo suleista Bexsero dozė, 10 kartų didesnė nei žmonėms skiriama dozė, skaičiuojant pagal kūno masę.

### Žindymas

Nėra duomenų apie motinos ar vaiko saugumą vartojant vakciną žindymo laikotarpiu. Imunizacija žindymo laikotarpiu turi būti atliekama įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Ištyrus vakcinacijos poveikį triušio patelėms ir jų jaunikliams per 29 dienų žindymo laikotarpį nepastebėta jokių nepageidaujamų reakcijų. Bexsero imunogeninės savybės pasireiškė jauniklius atsivedusioms patelėms, vakcinuotoms prieš žindymą, ir antikūnų buvo aptikta jaunikliuose, bet piene jų neaptikta.

### Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

Atliekant gyvūnų tyrimus, poveikis patelių vaisingumui nenustatytas.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Bexsero gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau kai kurie 4.8 skyriuje „Nepageidaujamas poveikis“ paminėti reiškiniai gali laikinai paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Siekiant įvertinti Bexsero saugumą, buvo atlikta 17 tyrimų, įskaitant 10 atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kurių metu 10 565 tiriamiesiems (nuo 2 mėnesių amžiaus) buvo skirta bent viena Bexsero dozė. Bexsero buvo paskiepyti 6 837 kūdikiai ir vaikai (iki 2 metų amžiaus), 1 051 vaikas (nuo 2 iki 10 metų amžiaus), 2677 paaugliai ir suaugusieji. Iš tiriamųjų, kuriems buvo suleistas pirminės vakcinacijos Bexsero kursas kūdikystėje, 3285 antraisiais gyvenimo metais buvo suleista stiprinamoji dozė.

Klinikinių tyrimų su kūdikiais ir vaikais (jaunesniais nei 2 metų amžiaus) metu dažniausiai pasireiškusios lokalijs ir sisteminės reakcijos buvo jautrumas ir eritema injekcijos vietoje, karščiavimas ir dirglumas.

Kūdikių, skiepytų, kai jie buvo 2, 4 ir 6 mėnesių amžiaus, klinikinių tyrimų metu karščiavimas (>38 °C) pasireiškė 69–79 % tiriamųjų, kai Bexsero buvo skiriamas kartu su rutininėmis vakcinomis (į kurių sudėtį įeina šie antigenai: septynvalenčio pneumokokinio konjugato, difterijos, stabligės, neląstelinio kokliušo, hepatito B, inaktyvinto poliomieliito ir B tipo *Haemophilus influenzae*), palyginti su 44–59 % tiriamųjų, skiepytų tik rutininėmis vakcinomis. Be to, užfiksuotas didesnis Bexsero ir kitomis rutininėmis vakcinomis vakcinuotų kūdikių, vartojančių antipiretikus, skaičius. Klinikinių tyrimų metu vartojant tik Bexsero, karščiavimo atvejų pasitaikė panašiai tiek, kiek vartojant rutinines kūdikių vakcinas. Karščiavimas pasireiškėdavo pagal nuspėjamą modelį ir dažniausiai praeidavo kitą dieną po vakcinacijos.

Paaugliams ir suaugusiesiems dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos lokalijs ir sisteminės reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje, negalavimas ir galvos skausmas.

Tiriant tolesnę vakcinacijos serijos dozių vartojimą nepastebėta jokio nepageidaujamų reakcijų dažnėjimo ar stiprėjimo.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos (po pradinės imunizacijos ar stiprinamosios dozės), kurios laikomos bent kiek susijusios su vakcinacija, suskirstytos pagal dažnį.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

labai dažnas: ( $\geq 1/10$ );

dažnas: (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ );

nedažnas: (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ );

retas: (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ );

labai retas: ( $< 1/10\ 000$ );

dažnis nežinomas: (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami poveikiai pateikiami nuo sunkiausio iki lengviausio.

Be pranešimų per klinikinius tyrimus, sąrašė pateiktos ir nepageidaujamos reakcijos, apie kurias iš viso pasaulio savanoriškai pranešta Bexsero patekus į rinką. Kadangi apie šias reakcijas pranešta savanoriškai ir nežinomas tikslus populiacijos dydis, ne visada galima patikimai nustatyti jų dažnio, todėl jos išvardytos nežinomo dažnio grupėse.

## **Kūdikiai ir vaikai (iki 10 metų amžiaus)**

### Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: alerginės reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas).

### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni: valgymo sutrikimai.

### Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: mieguistumas, neįprastas verkimas, galvos skausmas.

Nedažni: traukuliai (įskaitant febrilinius traukulius).

Dažnis nežinomas: hipotonijos ir sumažėjusio atsako epizodas, meninginis dirginimas (pavieniais atvejais netrukus po skiepavimo buvo pranešta apie meninginio dirginimo požymius, pavyzdžiui: kaklo sąstingį ar šviesos baimę. Šie simptomai buvo lengvi ir trumpalaikiai).

### Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: blyškumas (retas po stiprinamosios dozės).

Reti: Kavasakio sindromas.

### Virškinamojo trakto sutrikimai

Labai dažni: viduriavimas, vėmimas (nedažni po stiprinamosios dozės).

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažni: bėrimas (12–23 mėnesių vaikai) (nedažnas po stiprinamosios dozės).

Dažni: bėrimas (kūdikiai ir vaikai nuo 2 iki 10 metų).

Nedažni: egzema.

Reti: dilgėlinė.

### Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Labai dažni: artralgija.

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: karščiavimas ( $\geq 38$  °C), jautrumas injekcijos vietoje (įskaitant didelį jautrumą injekcijos vietoje, kai pacientas, pajudinęs galūnę, į kurią buvo suleista, pravirksta), injekcijos vietos paraudimas, patinimas ar sukietėjimas, dirglumas.

Nedažni: karščiavimas ( $\geq 40$  °C).

Dažnis nežinomas: reakcijos injekcijos vietoje (įskaitant stiprų galūnės, į kurią buvo suleista vakcina, patinimą, pūsles injekcijos vietoje arba aplink ją ir gumbą injekcijos vietoje, kuris gali išlikti ilgiau kaip vieną mėnesį).

## **Paaugliai (nuo 11 metų amžiaus) ir suaugusieji**

### Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: alerginės reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas).

### Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: galvos skausmas.

Dažnis nežinomas: apalpimas arba vazovaginės reakcijos į injekciją, meninginis dirginimas (pavieniais atvejais netrukus po skiepavimo buvo pranešta apie meninginio dirginimo požymius, pavyzdžiui: kaklo sąstingį ar šviesos baimę. Šie simptomai buvo lengvi ir trumpalaikiai).

### Virškinamojo trakto sutrikimai

Labai dažni: pykinimas.

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas: išbėrimas

### Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Labai dažni: mialgija, artralgija.

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: skausmas injekcijos vietoje (įskaitant stiprų injekcijos vietos skausmą, kai pacientas negali atlikti įprastos kasdienės veiklos), injekcijos vietos patinimas, sukietėjimas ar eritema, negalavimas. Dažnis nežinomas: karščiavimas, reakcijos injekcijos vietoje (įskaitant stiprų galūnės, į kurią buvo suleista vakcina, patinimą, pūsles injekcijos vietoje arba aplink ją ir gumbą injekcijos vietoje, kuris gali išlikti ilgiau kaip vieną mėnesį).

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Su perdozavimu susijusi patirtis yra ribota. Perdozavus rekomenduojama stebėti gyvybines funkcijas ir gydyti galimus simptomus.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: meningokokinės vakcinos, ATC kodas J07AH09.

#### Veikimo mechanizmas

Imunizacija Bexsero vakcina skirta bakterijas naikinančių antikūnų, kurie atpažįsta vakcinos antigenus NHBA, NadA, fHbp ir PorA P1.4 (imunodominantinis antigenas, esantis OMV komponente), gamybai stimuliuoti ir saugoti nuo invazinės meningokokinės ligos (IML). Kadangi šie antigenai skirtingų padermių yra išreikšti įvairiai, meningokokai su pakankama šių antigenų raiška yra jautrūs reakcijos į vakciną metu susidariusių bakterijas naikinančių antikūnų poveikiui. Meningokokų antigenų tipavimo sistema (MATS) buvo sukurta tam, kad būtų galima nustatyti ryšį tarp įvairių B grupės meningokokų bakterijų padermių antigenų profilių ir padermių sunaikinimo atliekant serumo baktericidinį tyrimą su žmogaus komplementu (hSBA). Ištyrus apie 1 000 įvairių invazinių B grupės meningokokų kultūrų, surinktų 2007–2008 m. 5 Europos šalyse, nustatyta, kad atsižvelgiant į kilmės šalį, nuo 73 % iki 87 % B grupės meningokokų kultūrų turėjo atitinkamą MATS antigeno profilį, jautrų vakcinai. Nustatyta, kad iš viso 78 % (95 % pasikliautinis intervalas 63–90 %) iš maždaug 1 000 padermių buvo potencialiai jautrios po vakcinacijos susidariusiems antikūnams.

#### Klinikinis veiksmingumas

Klinikiniais tyrimais Bexsero veiksmingumas nebuvo vertintas. Išvados apie vakcinos veiksmingumą buvo padarytos, pademonstravus serumo baktericidinių antikūnų atsaką į kiekvieną iš vakcinos antigenų (žr. skyrių „Imunogeniškumas“).

#### Imunogeniškumas

Serumo baktericidinių antikūnų atsakas į kiekvieną iš vakcinos antigenų (NadA, fHbp, NHBA ir PorA P1.4) buvo vertinamas, naudojant keturių B grupės meningokokinių referentinių padermių rinkinį. Baktericidinių antikūnų titrai šioms padermėms buvo išmatuoti, atliekant serumo baktericidinio poveikio tyrimą, kaip komplemento šaltinį naudojant žmogaus serumą (hSBA). Nėra duomenų apie visus vakcinų planus naudojant referentinę padermę NHBA.



Dauguma pirminio imunogeniškumo tyrimų buvo atlikti kaip atsitiktinių imčių kontroliuojamieji multicentriniai klinikiniai tyrimai. Buvo vertinta, kaip pasireiškia imunogeniškumas kūdikiams, vaikams, paaugliams ir suaugusiesiems.

### Imunogeniškumas kūdikiams ir vaikams

Kūdikių tyrimų metu dalyviai gavo tris Bexsero dozes 2, 4 ir 6 arba 2, 3 ir 4 gyvenimo mėnesiais ir stiprinamąją dozę antraisiais gyvenimo metais (būdami ne jaunesni nei 12 mėnesių amžiaus). Serumo buvo paimta prieš vakcinaciją, praėjus vienam mėnesiui po trečiosios vakcinacijos (žr. 2 lentelę) ir praėjus vienam mėnesiui po stiprinamosios vakcinacijos (žr. 3 lentelę). Atliekant tęstinį tyrimą, imuninio atsako išsilaikymas buvo vertintas, praėjus vieneriems metams po stiprinamosios dozės (žr. 3 lentelę). Kito klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas imunogeniškumas nuo 2 iki 5 mėnesių kūdikiams po dviejų ar trijų dozių ir stiprinamosios dozės suleidimo. Be to, imunogeniškumas po dviejų dozių buvo užfiksuotas, atliekant kitą tyrimą, kuriame dalyvavo kūdikiai, kurių amžius tyrimo pradžioje buvo nuo 6 iki 8 mėnesių (žr. 4 lentelę).

Anksčiau neskiepytiems vaikams antraisiais gyvenimo metais taip pat buvo suleistos dvi dozės ir, praėjus vieneriems metams po antrosios dozės suleidimo, išmatuoti antikūnai (žr. 4 lentelę).

### Imunogeniškumas 2-5 mėnesių amžiaus kūdikiams

#### *Trijų dozių pradinės vakcinacijos kursas su po to sekančia stiprinamąja doze*

Imunogeniškumo rodmenys praėjus vienam mėnesiui po trijų Bexsero dozių, paskirtų 2, 3, 4 ir 2, 4, 6 gyvenimo mėnesiais, pateikti 2 lentelėje. Baktericidinių antikūnų atsakas į meningokokines referentines padermes, praėjus vienam mėnesiui po trečiosios vakcinacijos, fHbp, NadA ir PorA P1.4 antigenų požiūriu buvo stiprus, taikant abu Bexsero vakcinacijos planus. Kūdikių, vakcinuotų pagal 2, 4, 6 mėnesių vakcinacijos planą, baktericidinis atsakas į NHBA antigeną taip pat buvo stiprus, bet antigenas pasirodė esąs mažiau imunogeniškas, vakcinuojant pagal 2, 3, 4 mėnesių vakcinacijos planą. Nežinoma, kokių klinikinių pasekmių gali turėti sumažėjęs NHBA antigeno imunogeniškumas taikant šį vakcinacijos planą.

**2 lentelė. Serumo baktericidinių antikūnų atsakas praėjus 1 mėnesiui po trečiosios Bexsero dozės, suleistos 2, 3, 4 arba 2, 4, 6 mėnesių amžiuje**

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

\* serologiškai teigiamas, % = tiriamųjų, kurių hSBA siekė  $\geq 1:5$ , procentinė dalis.

\*\* GTV = geometrinis titrų vidurkis.

3 lentelėje pateikti duomenys rodo baktericidinių antikūnų išsilaikymą, praėjus 8 mėnesiams po vakcinacijos Bexsero 2, 3 ir 4 gyvenimo mėnesiais ir praėjus 6 mėnesiams po Bexsero vakcinacijos 2, 4 ir 6 gyvenimo mėnesiais (laikotarpis prieš stiprinamąją dozę) ir stiprinamosios dozės poveikį po ketvirtosios Bexsero dozės, paskirtos sulaukus 12 mėnesių amžiaus. 3 lentelėje taip pat pateiktas imuninės sistemos reakcijos išsilaikymas, praėjus vieneriems metams po stiprinamosios dozės.

**3 lentelė. Serumo baktericidinių antikūnų atsakas po stiprinamosios dozės, paskirtos praėjus 12 mėnesių po pradinių serijų, skirtų 2, 3 ir 4 arba 2, 4 ir 6 gyvenimo mėnesiais ir baktericidinių antikūnų išsilaikymas, praėjus vieneriems metams po stiprinamosios dozės**

Antigenas		2, 3, 4, 12 mėn.	2, 4, 6, 12 mėn.
<b>fHbp</b>	prieš stiprinamąją dozę* serologiškai teigiamas, %** (95 % PI) hSBA GTV*** (95 % PI)	N = 81 58% (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	N = 426 82% (78-85) 10 (9,55-12)
	1 mėn. po stiprinamosios dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	N = 83 100% (96-100) 135 (108-170)	N = 422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 mėn. po stiprinamosios dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	-	N = 299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
<b>NadA</b>	prieš stiprinamąją dozę serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	N = 79 97% (91-100) 63 (49-83)	N = 423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 mėn. po stiprinamosios dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	N = 84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	N = 421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
	12 mėn. po stiprinamosios dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	-	N = 298 97% (95-99) 81 (71-94)
<b>PorA P1.4</b>	prieš stiprinamąją dozę serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	N = 83 19% (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N = 426 22% (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 mėn. po stiprinamosios dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	N = 86 97% (90-99) 47 (36-62)	N = 424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 mėn. po stiprinamosios dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	-	N = 300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
<b>NHBA</b>	prieš stiprinamąją dozę serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	N = 69 25% (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N = 100 61% (51-71) 8,4 (6,4-11)
	1 mėn. po stiprinamosios dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	N = 67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N = 100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 mėn. po stiprinamosios dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	-	N = 291 36 % (31-42 %) 3,35 (2,88-3,9)

\* laikotarpis prieš stiprinamąją dozę nurodo baktericidinių antikūnų išsilaikymą praėjus 8 mėnesiams po Bexsero vakcinacijos, atliktos 2, 3 ir 4 gyvenimo mėnesiais, ir praėjus 6 mėnesiams po Bexsero vakcinacijos, atliktos 2, 4 ir 6 gyvenimo mėnesiais.

\*\* serologiškai teigiamas, % = tiriamųjų, kurie įgijo hSBA  $\geq$  1:5, procentinė dalis.

\*\*\* GTV = geometrinis titrų vidurkis.

Papildomai ištyrus 4 metų amžiaus vaikus, kuriems buvo taikytas toks pat pilnas pradinis dozių ir stiprinamosios dozės vakcinacijos planas, kaip ir kūdikiams, pastebėtas žemesnis PorA P1.4 ir fHbp antigenus veikiančių antikūnų titras (atitinkamai 9 %–10 % ir 12 %–20 % tiriamųjų, kurių hSBA pasiekė  $\geq$  1:5). Šio tyrimo metu, ištyrus reakciją į tolesnes dozes, nustatyta, kad susiformavo imunologinė atmintis, nes po tolesnės vakcinacijos hSBA  $\geq$  1:5 įgijusių tiriamųjų pagal PorA P1.4 antigenus buvo 81 %–95 %, o pagal fHbp antigenus – 97 %–100 %. Klinikinis šių rezultatų reikšmingumas ir papildomų stiprinamųjų dozių poreikis, siekiant ilgiau išlaikyti apsauginį imunitetą, nenustatyti.

### *Dviejų dozių pradinės vakcinacijos kursas su po to sekančia stiprinamąja doze*

Imunogeniškumas po dviejų (3 su puse ir 5 mėnesių amžiuje) arba trijų (2 su puse, 3 su puse ir 5 mėnesių amžiuje) pradinės vakcinacijos Bexsero dozių suleidimo, po kurių buvo suleista stiprinamoji dozė, kūdikiams, kurių vakcinacija buvo pradėta 2-5 mėnesių amžiuje, buvo įvertintas papildomo III fazės klinikinio tyrimo metu. Procentinė tiriamųjų, kuriems pasireiškė teigiama serologinė reakcija (t. y. kuriems buvo pasiektas ne mažesnis kaip 1:4 hSBA), dalis sudarė nuo 44 % iki 100 % praėjus vienam mėnesiui po antrosios dozės suleidimo ir nuo 55 % iki 100 % praėjus vienam mėnesiui po trečiosios dozės suleidimo. Praėjus vienam mėnesiui po stiprinamosios dozės, kuri buvo suleista praėjus 6 mėnesiams po paskutiniosios dozės, procentinė tiriamųjų, kuriems pasireiškė teigiama serologinė reakcija, dalis buvo nuo 87 % iki 100 %, skiepijant pagal dviejų dozių planą, ir nuo 83 % iki 100 %, skiepijant pagal trijų dozių planą.

Antikūnų išsilaikymas 3-4 metų vaikų organizme buvo įvertintas tęstinio tyrimo metu. Teigiamą serologinę reakciją praėjus 2-3 metams po pradinės vakcinacijos pasireiškė panašiai procentinei daliai tiriamųjų, kurie buvo paskiepyti Bexsero, suleidžiant arba dvi dozes ir stiprinamąją dozę (nuo 35 % iki 91 %), arba tris dozes ir stiprinamąją dozę (nuo 36 % iki 84 %). To pačio tyrimo metu atsakas į papildomą dozę, kuri buvo suleista praėjus 2-3 metams po stiprinamosios dozės, rodo imunologinę atmintį, atsižvelgiant į stiprų antikūnų atsaką į visus Bexsero sudėtyje esančius antigenus, atitinkamai nuo 81 % iki 100 % ir nuo 70 % iki 99 %. Šie duomenys atitinka tinkamą pradinę imunizaciją kūdikystėje ir po dviejų dozių, ir po trijų dozių pradinio kurso, po kurio sekė stiprinamoji Bexsero dozė.

### Imunogeniškumas 6-11 mėnesių kūdikiams ir 12-23 mėnesių amžiaus vaikams

Imunogeniškumas nuo 6 iki 23 mėnesių amžiaus kūdikiams ir vaikams po dviejų dozių, paskirtų su dviejų mėnesių pertrauka, buvo ištirtas dviejuose tyrimuose, kurių duomenų santrauka pateikta 4 lentelėje. Serologinės reakcijos ir hSBA GTV rodmenys į kiekvieną vakcinos antigeną buvo aukšti ir panašūs po dviejų dozių serijų 6–8 mėnesių amžiaus kūdikiams ir 13–15 mėnesių amžiaus vaikams. Be to, 4 lentelėje pateikti duomenys apie antikūnų išsilaikymą praėjus vieneriems metams po dviejų 13 ir 15 gyvenimo mėnesiais paskirtų dozių.

#### **4 lentelė. Serumų baktericidinių antikūnų atsakas po vakcinacijos Bexsero, paskirtos 6 ir 8 gyvenimo mėnesiais arba 13 ir 15 gyvenimo mėnesiais ir baktericidinių antikūnų**

**išsilaikymas praėjus vieneriems metams po dviejų 13 ir 15 gyvenimo mėnesiais paskirtų dozių**

Antigenas		Amžiaus intervalas	
		Nuo 6 iki 11 mėnesių amžiaus	Nuo 12 iki 23 mėnesių amžiaus
		Amžius vakcinacijos metu	
		6, 8 mėn.	13, 15 mėn.
fHbp	1 mėnuo po 2-os dozės serologiškai teigiamas, %* (95 % PI) hSBA GTV** (95 % PI)	N = 23 100% (85-100) 250 (173-361)	N = 163 100% (98-100) 271 (237-310)
	12 mėnesių po 2-os dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	-	N = 68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	1 mėnuo po 2-os dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	N = 23 100% (85-100) 534 (395-721)	N = 164 100% (98-100) 599 (520-690)
	12 mėnesių po 2-os dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	-	N = 68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	1 mėnuo po 2-os dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	N = 22 95% (77-100) 27 (21-36)	N = 164 100% (98-100) 43 (38-49)
	12 mėnesių po 2-os dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	-	N = 68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	1 mėnuo po 2-os dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	-	N = 46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	12 mėnesių po 2-os dozės serologiškai teigiamas, % (95 % PI) hSBA GTV (95 % PI)	-	N = 65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

\* serologiškai teigiamas, % = tiriamųjų, kurie įgijo hSBA  $\geq 1:4$  (intervale nuo 6 iki 11 mėnesių amžiaus) ir hSBA  $\geq 1:5$  (intervale nuo 12 iki 23 mėnesių amžiaus) procentinė dalis.

\*\* GTV = geometrinis titrų vidurkis.

Imunogeniškumas 2-10 metų vaikams

Imunogeniškumas nuo 2 iki 10 metų amžiaus vaikams po dviejų Bexsero dozių suleidimo, kurios buvo suleistos tarp jų darant vieno arba dviejų mėnesių pertrauką, buvo įvertintas pradinio III fazės klinikinio tyrimo ir jo pratęsimo metu. Pradinio tyrimo, kurio duomenų santrauka yra pateikta 5 lentelėje, metu tiriamiesiems buvo suleistos dvi Bexsero dozės, tarp jų darant dviejų mėnesių pertrauką. Serologinio atsako į kiekvieną vakcinoje esantį antigeną dažnis ir hSBA GTV po vaikų paskiepavimo pagal dviejų dozių planą buvo dideli (5 lentelė).

**5 lentelė. Serumo baktericidinių antikūnų atsakas 1-ąjį mėnesį po antrosios Bexsero dozės suleidimo 2-10 metų amžiaus vaikams pagal 0, 2-mėnesių planą**

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

\* serologiškai teigiamas, % = tiriamųjų, kuriems buvo pasiekti hSBA  $\geq$  1:4 (prieš referentines padermes, turinčias fHbp, NadA, PorA P1.4 antigenus) ir hSBA  $\geq$  1:5 (prieš referentinę padermę, turinčią NHBA antigeną), procentinė dalis.

\*\* GTV = geometrinis titrų vidurkis.

Tęstinio tyrimo, kurio metu neskiepytiems vaikams buvo suleistos dvi Bexsero dozės, tarp jų darant vieno mėnesio pertrauką, duomenimis, praėjus vienam mėnesiui po antrosios dozės, didelei procentinei daliai tiriamųjų pasireiškė serologinis atsakas. Taip pat buvo įvertintas ankstyvas imuninis atsakas po pirmosios dozės suleidimo. Tiriamųjų, kuriems pasireiškė serologinis atsakas į referentines padermes (t. y. buvo pasiekti ne mažesni kaip 1:4 hSBA), procentinė dalis praėjus vienam mėnesiui po pirmosios dozės suleidimo sudarė nuo 46 % iki 95 % ir nuo 69 % iki 100 %, praėjus vienam mėnesiui po antrosios dozės suleidimo (6 lentelė).

**6 lentelė. Serumo baktericidinių antikūnų atsakas 1-ąjį mėnesį po antrosios Bexsero dozės suleidimo 2-10 metų amžiaus vaikams pagal 0, 1-mėnesių planą**

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

\* serologiškai teigiamas, % = tiriamųjų, kuriems buvo pasiekti hSBA  $\geq$  1:4 (prieš referentines padermes, turinčias fHbp, NadA, PorA P1.4 antigenus) ir hSBA  $\geq$  1:5 (prieš referentinę padermę, turinčią NHBA antigeną), procentinė dalis.

\*\* GMT = geometrinis titrų vidurkis.

To pačio tęstinio tyrimo metu taip pat buvo įvertintas antikūnų išlikimas ir atsakas į revakcinacijos dozę vaikams, kuriems 2-5 ar 6-10 metų amžiuje buvo suleistos dvi pradinio vakcinacijos kurso dozės. Praėjus 24-36 mėnesiams, tiriamųjų, kuriems pasireiškė serologinis atsakas (t. y. hSBA buvo pasiektas ne mažesnis kaip 1:4), procentinė dalis sumažėjo ir visų padermių atžvilgiu buvo nuo 21 % iki 74 % ribose 4-7 metų vaikų grupėje ir nuo 47 % iki 86 % ribose 8-12 metų vaikų grupėje. Atsakas į revakcinacijos dozę, pavartotą praėjus 24–36 mėnesiams po pirminio kurso, parodė imunologinę atmintį, nes tiriamųjų, kuriems pasireiškė serologinis atsakas, procentinė dalis visų padermių atžvilgiu buvo nuo 93 % iki 100 % ribose 4-7 metų vaikų grupėje ir nuo 96 % iki 100 % ribose 8-12 metų vaikų grupėje.

#### Imunogeniškumas paaugliams (nuo 11 metų) ir suaugusiesiems

Paaugliams buvo skirtos dvi Bexsero dozės su vieno, dviejų ar šešių mėnesių intervalu tarp jų; gauti duomenys pateikti 7 ir 8 lentelėse.

Suaugusiųjų tyrimų duomenys gauti paskyrus jiems dvi Bexsero dozes vieno ar dviejų mėnesių intervalu tarp jų (žr. 9 lentelę).

Ištyrus Bexsero vartojimą pagal dviejų dozių, skiriamų su vieno ar dviejų mėnesių intervalu, vakcinacijos planą, gauti panašūs imuninių reakcijų rezultatai tiek suaugusiesiems, tiek paaugliams. Be to, stebėtos panašios reakcijos paaugliams skyrus dvi dozes Bexsero šešių mėnesių intervalu.

**7 lentelė. Paauglių serumo baktericidinių antikūnų atsakas praėjus vienam mėnesiui po dviejų Bexsero dozių suvartojimo pagal skirtingus dviejų dozių planus ir baktericidinių antikūnų išlikimas 18–23 mėn. po antrosios dozės**

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

\* serologiškai teigiamas, % = tiriamųjų, kurie įgijo hSBA  $\geq$  1:4, procentinė dalis.

\*\* GTV = geometrinis titrų vidurkis.

Atliekant tyrimą, kuriame dalyvavo paaugliai, baktericidinės reakcijos po dviejų Bexsero dozių buvo suklasifikuotos pagal pradinį hSBA, mažesnę, lygų, arba didesnę už 1:4. 8 lentelėje pateikti serologinio atsako rodmenys ir tiriamųjų, kurių hSBA titras nuo pradinės vertės padidėjo bent 4 kartus, procentas praėjus vienam mėnesiui po antrosios Bexsero dozės. Po Bexsero vakcinacijos daugumos tiriamųjų buvo pasiektas serologinis atsakas ir 4 kartus padidėjo hSBA titrai, neatsižvelgiant į būklę iki vakcinacijos.



**8 lentelė. Paauglių, kuriems pasireiškė serologinis atsakas ir bent 4 kartus padidėjo baktericidinis titras, procentinė dalis praėjus vienam mėnesiui po dviejų Bexsero dozių, paskirtų pagal skirtingus dviejų dozių planus; suklasifikuota pagal titrus iki vakcinacijos.**

Antigenas			0, 1 mėn.	0, 2 mėn.	0, 6 mėn.
<b>fHbp</b>	serologiškai teigiamas po 2-os dozės, %* (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 369 100 % (98-100)	N = 179 100 % (98-100)	N = 55 100 % (94-100)
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 269 100 % (99-100)	N = 140 100 % (97-100)	N = 31 100 % (89-100)
	su 4 kartus padidėjusiu titru po 2-os dozės, % (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 369 100 % (98-100)	N = 179 100 % (98-100)	N = 55 100 % (94-100)
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 268 90 % (86-93)	N = 140 86 % (80-92)	N = 31 90 % (74-98)
<b>NadA</b>	serologiškai teigiamas po 2-os dozės, % (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 427 100 % (99-100)	N = 211 99 % (97-100)	N = 64 98 % (92-100)
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 212 100 % (98-100)	N = 109 100 % (97-100)	N = 22 100 % (85-100)
	su 4 kartus padidėjusiu titru po 2-os dozės, % (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 426 99 % (98-100)	N = 211 99 % (97-100)	N = 64 98 % (92-100)
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 212 96 % (93-98)	N = 109 95 % (90-98)	N = 22 95 % (77-100)
<b>PorA P1.4</b>	serologiškai teigiamas po 2-os dozės, % (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 427 100 % (98-100)	N = 208 100 % (98-100)	N = 64 100 % (94-100)
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 212 100 % (98-100)	N = 111 100 % (97-100)	N = 22 100 % (85-100)
	su 4 kartus padidėjusiu titru po 2-os dozės % (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 426 99 % (98-100)	N = 208 100 % (98-100)	N = 64 100 % (94-100)
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 211 81 % (75-86)	N = 111 77 % (68-84)	N = 22 82 % (60-95)
<b>NHBA</b>	serologiškai teigiamas po 2-os dozės, % (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 2 100 % (16-100)	N = 9 100 % (66-100)	-
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 44 100 % (92-100)	N = 37 100 % (91-100)	-
	su 4 kartus padidėjusiu titru po 2-os dozės, % (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 2 100 % (16-100)	N = 9 89 % (52-100)	-
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 44 30 % (17-45)	N = 37 19 % (8-35)	-

\* serologiškai teigiamas, % = tiriamųjų, kurie įgijo hSBA ≥ 1:4, procentinė dalis.

Tyrimo, kuriame dalyvavo paaugliai, antikūnų išlikimo duomenys buvo gauti III fazės tyrimo pratęsimo metu. Praėjus maždaug 7,5 metų po pradinio dviejų dozių kurso, tiriamųjų, kurių hSBA buvo ≥ 1:4, procentinė dalis sumažėjo ir visų padermių atžvilgiu buvo nuo 29 % iki 84 % ribose. Atsakas į revakcinacijos dozę, pavartotą praėjus 7,5 metų po pradinio kurso, parodė imunologinę atmintį, nes tiriamųjų, pasiekusių hSBA ≥ 1:4 visų padermių atžvilgiu buvo nuo 93 % iki 100 % ribose.

To pačio tyrimo metu taip pat buvo įvertinti antikūnų išlikimo duomenys, gauti papildomo III fazės pradinio tyrimo, kuriame dalyvavo paaugliai, metu. Praėjus maždaug 4 metams po pradinio dviejų dozių kurso, tiriamųjų, kurių hSBA buvo ≥ 1:5, procentinė dalis dažniausiai sumažėjo ir visų padermių atžvilgiu buvo nuo 68 % iki 100 % ribose, o po antrosios dozės visų padermių atžvilgiu buvo nuo 9 % iki 84 % ribose. Atsakas į revakcinacijos dozę, pavartotą praėjus 4 metams po pradinio kurso, parodė

imunologinę atmintį, nes tiriamųjų, kurių hSBA buvo  $\geq 1:5$ , procentinė dalis visų padermių atžvilgiu buvo nuo 92 % iki 100 % ribose.

**9 lentelė Suaugusiųjų serumo baktericidinių antikūnų atsakas po dviejų Bexsero dozių suvartojimo pagal skirtingus dviejų dozių planus**

Antigenas		0, 1 mėn.	0, 2 mėn.
fHbp	1 mėnuo po 2-os dozės	N = 28	N = 46
	serologiškai teigiamas, %* (95 % PI)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	hSBA GTV** (95 % PI)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mėnuo po 2-os dozės	N = 28	N = 46
	serologiškai teigiamas, % (95 % PI)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	hSBA GTV (95 % PI)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mėnuo po 2-os dozės	N = 28	N = 46
	serologiškai teigiamas, % (95 % PI)	96 % (82-100)	91 % (79-98)
	hSBA GTV (95 % PI)	47 (30-75)	32 (21-48)

\* serologiškai teigiamas, % = tiriamųjų, kurie įgijo hSBA  $\geq 1:4$ , procentinė dalis.

\*\* GTV = geometrinis titrų vidurkis.

Serumo baktericidinių antikūnų reakcija į NHBA antigeną nebuvo vertinta.

#### Imunogeniškumas ypatingoms pacientų grupėms

*Vaikai ir paaugliai, kuriems yra komplemento trūkumas, asplenija arba kurių blužnies funkcija yra sutrikusi*

Trečios fazės klinikinio tyrimo duomenimis, vaikai ir paaugliai nuo 2 iki 17 metų, kuriems yra komplemento trūkumas (40), asplenija arba blužnies funkcijos sutrikimas (107), ir atitinkamo amžiaus sveiki tiriamieji (85) buvo paskiepyti dviem Bexsero dozėmis, tarp kurių buvo dviejų mėnesių pertrauka. Praėjus 1 mėnesiui po 2 dozių vakcinacijos kurso, tiriamųjų, kuriems buvo komplemento trūkumas ir asplenija arba blužnies funkcijos sutrikimas, grupėse hSBA titrų santykis  $\geq 1:5$  buvo atitinkamai 87 % ir 97 % tiriamųjų, tiriant fHbp antigeną, 95 % ir 100 % tiriamųjų, tiriant NadA antigeną, 68 % ir 86 % tiriamųjų, tiriant PorA P1.4 antigeną, bei 73 % ir 94 % tiriamųjų, tiriant NHBA antigeną. Tai rodo, kad šiems tiriamiesiems, kurių imuninės sistemos funkcija yra nusilpusi, pasireiškė imuninis atsakas. Sveikų tiriamųjų, turinčių hSBA titrų santykį  $\geq 1:5$  buvo 98 % tiriant fHbp antigeną, 99 % tiriant NadA antigeną, 83 % tiriant PorA P1.4 antigeną, ir 99 % tiriant NHBA antigeną.

#### Vakcinacijos įtaka ligos dažnumui

Jungtinėje Karalystėje Bexsero buvo įtraukta į nacionalinę imunizavimo programą (NIP) 2015 m. rugsėjo mėn., pagal kurią kūdikiai skiepijami pagal dviejų dozių planą (2 ir 4 mėnesių amžiuje) ir vėliau suleidžiama stiprinamoji dozė (12 mėnesių amžiuje). Atsižvelgdama į tai, Anglijos visuomenės sveikatos organizacija (angl. *Public Health England*) atliko trejų metų stebėjimo nacionaliniu lygiu tyrimą, apimančią visą gimusiųjų grupę.

Po trejų programos vykdymo metų buvo nustatytas statistiškai reikšmingas B grupės *Neisseria meningitidis* sukeltų IML atvejų sumažėjimas 75% [santykinis sergamumas 0,25 (95% PI: 0,19; 0,36)] kūdikių, kuriuos buvo galima skiepyti, grupėje, nepriklausomai nuo to, ar kūdikiai buvo skiepyti, ar kokia buvo prognozuojamos meningokokų B grupės padermės aprėptis.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Bexsero meningokokinių ligų, sukeltų *Neisseria meningitidis* B grupės, prevencijos tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Netaikoma.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

# **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

## **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio chloridas  
Histidinas  
Sacharozė  
Injekcinis vanduo

Adsorbentai išvardyti 2 skyriuje.

## **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

0,5 ml suspensijos užpildytame švirkšte (I tipo stiklas), su stūmoklio kamščiu (I tipo bromobutilo guma) ir su apsauginiu antgalio dangteliu (I ar II tipo guma); su adatomis arba be jų.

Pakuotėje yra 1 arba 10 švirkštų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Laikant suspensiją užpildytame švirkšte galima pastebėti labai šviesių smulkių nuosėdų.

Prieš vartojant užpildytas švirkštas turi būti gerai suplaktas, kad suspensija taptų vienalytė.

Prieš vartojimą vakciną reikia apžiūrėti, ar joje nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jei esama pašalinių dalelių ir (arba) pastebima fizinių pasikeitimų, vakcinos neleiskite. Jei pakuotėje yra dvi skirtingo dydžio adatos, pasirinkite tinkamo dydžio adatą, kad vakciną suleistumėte į raumenį.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2013 m. sausio 14 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. rugsėjo 18 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinių veikliųjų medžiagų (NHBA, NadA, fHbp) gamintojo pavadinimas ir adresas:

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austrija

Biologinės veikliosios medžiagos (OMV) gamintojo pavadinimas ir adresas:

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

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas:

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

- **Oficialus serijų išleidimas**

Pagal direktyvos 2001/83/EB 114 straipsnio reikalavimus, oficialiai serijas išleis valstybinė arba tam skirta laboratorija.

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai yra išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje ir visose vėlesnėse atnaujintose versijose numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**



## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ PAKUOTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bexsero injekcinė suspensija užpildytame švirkšte  
Meningokokų B grupės vakcina (rDNR, komponentinė, adsorbuota)

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

0,5 ml dozėje yra:

Rekombinantiniai <i>Neisseria meningitidis</i> B grupės baltymai: sulietas NHBA/NadA/sulietas fHbp	50 / 50 / 50 mikrogramų
<i>Neisseria meningitidis</i> B grupės NZ98/254 padermės išorinės membranos pūslelės (OMV), nustatoma pagal bendrą baltymo, kurio sudėtyje yra PorA P1.4, kiekį	25 mikrogramai

Adsorbuota aliuminio hidroksidu (0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, histidinas, sacharozė, injekcinis vanduo.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija (0,5 ml)

1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 0,5 ml suspensijos, su adatomis

1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 0,5 ml suspensijos, be adatų

10 užpildytų švirkštų, kurių kiekviename yra 0,5 ml suspensijos, su adatomis

10 užpildytų švirkštų, kurių kiekviename yra 0,5 ml suspensijos, be adatų

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į raumenis.

Prieš vartojimą gerai suplakti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Negalima užšaldyti.  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMONUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija  
Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Bexsero injekcinė suspensija  
Meningokokų B grupės vakcina  
i.m.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs  
Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 dozė (0,5 ml)

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### **Bexsero injekcinė suspensija užpildytame švirškšte** Meningokokų B grupės vakcina (rDNR, komponentinė, adsorbuota)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą ar prieš tai, kai jis bus skiriamas Jūsų vaikui, nes jame pateikiama Jums ar Jūsų vaikui svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Ši vakcina skirta tik Jums ar Jūsų vaikui.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Bexsero ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui pradėdant vartoti Bexsero
3. Kaip vartoti Bexsero
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bexsero
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra BEXSERO ir kam jis vartojamas**

Bexsero yra B grupės meningokokų vakcina.

Į Bexsero sudėtį įeina keturi skirtingi komponentai iš bakterijos B grupės *Neisseria meningitidis* paviršiaus.

Bexsero skiriamas asmenims nuo 2 mėnesių amžiaus ir padeda apsaugoti nuo ligos, kurią sukelia bakterija B grupės *Neisseria meningitidis*. Šios bakterijos gali sukelti sunkias, kartais pavojų gyvybei keliančias infekcines ligas, pvz., meningitą (galvos ir nugaros smegenų dangalų uždegimą) ar sepsį (kraujo užkrėtimą).

Vakcina veikia stimuliuodama natūralų žmogaus organizmo pasipriešinimą infekcijai. Taip apsaugoma nuo ligos.

#### **2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui pradėdant vartoti BEXSERO**

##### **Bexsero vartoti negalima:**

- jeigu Jums ar Jūsų vaikui yra alergija veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai pagalbinei šios vakcinos medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums ar Jūsų vaikui skiriant Bexsero:

- jeigu sergate ar Jūsų vaikas serga sunkia infekcine liga, pasireiškiančia aukšta temperatūra. Šiuo atveju vakcinacija turi būti atidėta. Esant nesunkiai infekcinei ligai, pvz., peršalimui, atidėti vakcinacijos nebūtina, tačiau prieš ją atlikdami pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju;
- jeigu sergate ar Jūsų vaikas serga hemofilija ar turi kitokių kraujo krešėjimo sutrikimų, pvz., vartoja kraują skystinančių vaistų (antikoagulantų). Tokiu atveju pirmiausia pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju;
- jeigu Jūs esate ar Jūsų vaikas yra gydomas vaistais, kurie blokuoja tam tikrą imuninės sistemos veiklos dalį, vadinamą komplemento aktyvinimu, pavyzdžiui, ekulizumabu. Net jeigu Jūs esate

- ar Jūsų vaikas yra paskiepytas Bexsero, Jums ar Jūsų vaikui išlieka didesnė ligos, kurią sukelia B grupės *Neisseria meningitidis* bakterijos, rizika;
- jeigu Jūsų vaikas gimė neišnešiotas (28-ąją nėštumo savaitę arba anksčiau), ypač jeigu jam pasireiškė kvėpavimo sutrikimai. Trumpalaikis kvėpavimo sustojimas arba nereguliarus kvėpavimas tokiems kūdikiams gali pasireikšti dažniau per pirmąsias tris paras po paskiepavimo vakcina ir todėl jiems gali prireikti specialaus stebėjimo;
  - Jeigu Jums arba Jūsų vaikui yra alergija antibiotikui kanamicinui. Galimas kanamicino kiekis vakcinoje yra mažas. Jei Jūs ar Jūsų vaikas esate alergiški kanamicinui, pirmiausia pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Kaip atsakas į bet kokią injekciją adata, gali pasireikšti apalpinimas, alpimo pojūtis ar kitų su stresu susijusių reakcijų. Jei Jums anksčiau yra pasireiškę tokių reakcijų, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Jei žinote, kad Jūs arba Jūsų vaikas esate alergiški lateksui, pasakykite tai gydytojui arba slaugytojui. Švirkšto antgalio dangtelio sudėtyje gali būti natūralaus kaučiuko latekso. Alerginių reakcijų rizika labai maža, bet gydytojas arba slaugytojas spręsdamas, ar Jums arba Jūsų vaikui galima skirti Bexsero, turėtų žinoti, kad esate alergiški.

Nėra duomenų apie Bexsero, jei jį vartoja vyresni nei 50 metų suaugusieji. Yra riboti duomenys apie Bexsero vartojimą nusilpusio imuniteto arba lėtinių sveikatos sutrikimų turintiems pacientams. Jei Jūsų ar Jūsų vaiko imunitetas nusilpęs (pvz., dėl imunitetą silpninančių vaistinių preparatų, ŽIV infekcijos ar paveldėtų natūralios organizmo apsaugos sistemos sutrikimų), gali būti, kad tokiais atvejais sumažės Bexsero veiksmingumas.

Kaip ir kitų vakcinų, taip ir Bexsero vartojimas neužtikrina, kad visi vakcinuoti žmonės bus visiškai apsaugoti.

### **Kiti vaistai ir Bexsero**

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Taip pat pasakykite sveikatos priežiūros specialistui, jei Jūs ar Jūsų vaikas neseniai buvote vakcinuoti.

Bexsero gali būti vartojamas kartu su bet kuriomis iš toliau išvardytų vakcinų: difterijos, stabligės, kokliušo, B tipo *Haemophilus influenzae*, poliomielito, hepatito B, pneumokokinės infekcijos, tymų, kiaulytės, raudonukės, vėjaraupių ir A, C, W, Y grupių meningokokų. Išsamesnės informacijos teiraukitės gydytojo arba slaugytojo.

Vartojant Bexsero kartu su kitomis vakcinomis, turi būti pasirinktos skirtingos injekcijos vietos.

Gydytojas arba slaugytojas gali nurodyti duoti vaikui karščiavimą mažinančių vaistų Bexsero vartojimo metu ir po jo. Tai padės sumažinti šalutinį Bexsero poveikį.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama Bexsero pasitarkite su gydytoju. Gydytojas gali vis tiek rekomenduoti vartoti Bexsero, jei Jums kyla meningokokinės infekcijos pavojus.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Bexsero gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau kai kurie 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“ paminėti reiškiniai gali laikinai paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

### **Bexsero sudėtyje yra natrio chlorido**



Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **3. Kaip vartoti BEXSERO**

Jums ar Jūsų vaikui Bexsero (0,5 ml) suleis gydytojas arba slaugytojas. Vakcina bus leidžiama į raumenį. Kūdikiams paprastai leidžiama į šlaunį; vaikams, paaugliams ir suaugusiesiems – į žastą.

Svarbu laikytis gydytojo arba slaugytojo nurodymų, kad Jums ar Jūsų vaikui būtų atliktas visas skiepijimo kursas.

#### **Kūdikiai, kurių amžius leidžiant pirmąją dozę yra 2-5 mėnesiai**

Jūsų vaikui turėtų būti paskirtas pradinis dviejų arba trijų vakcinų injekcijų kursas, po kurio suleidžiama papildoma (stiprinamoji) dozė.

- Pirmąją injekciją reikia suleisti ne anksčiau kaip 2 mėnesių amžiuje.
- Jeigu leidžiamos trys pradinės vakcinacijos dozės, tarp atskirų dozių suleidimo turi būti ne trumpesnė kaip 1 mėnesio pertrauka.
- Jeigu leidžiamos dvi pradinės vakcinacijos dozės, tarp atskirų dozių suleidimo turi būti ne trumpesnė kaip 2 mėnesių pertrauka.
- Stiprinamoji dozė bus suleista amžiuje tarp 12 ir 15 mėnesių- ne anksčiau kaip praėjus 6 mėnesių pertraukai po paskutiniosios pradinio kurso dozės suleidimo. Jei uždelsiama, stiprinamoji dozė neturėtų būti skiriama vėliau kaip po 24 mėnesių amžiaus.

#### **Kūdikiai, kurių amžius leidžiant pirmąją dozę, yra nuo 6 iki 11 mėnesių**

Kūdikiams, kurių amžius yra nuo 6 iki 11 mėnesių, turi būti suleistos dvi vakcinų dozės, po kurių turi būti suleista papildoma (stiprinamoji) dozė.

- Tarp kiekvienos dozės turi būti ne trumpesnė kaip 2 mėnesių pertrauka.
- Stiprinamoji dozė bus suleista antraisiais gyvenimo metais, praėjus ne mažiau kaip 2 mėnesiams nuo antrosios dozės.

#### **Vaikai, kurių amžius leidžiant pirmąją dozę, yra nuo 12 iki 23 mėnesių**

Vaikams, kurių amžius yra nuo 12 iki 23 mėnesių, turi būti suleistos dvi vakcinų dozės, po kurių turi būti suleista papildoma (stiprinamoji) dozė.

- Tarp kiekvienos dozės turi būti ne trumpesnė kaip 2 mėnesių pertrauka.
- Stiprinamoji dozė bus skiriama praėjus nuo 12 iki 23 mėnesių po antrosios dozės suleidimo.

#### **Vaikai, kurių amžius leidžiant pirmąją dozę, yra nuo 2 iki 10 metų**

Vaikams, kurių amžius yra nuo 2 iki 10 metų, skiriamos dvi vakcinų dozės.

- Tarp kiekvienos dozės turi būti ne trumpesnė kaip 1 mėnesio pertrauka.
- Jūsų vaikui gali būti suleista papildoma injekcija (sustiprinamoji dozė).

#### **Paaugliai, kurie leidžiant pirmąją dozę, yra sulaukę 11 metų ir suaugusieji**

Paaugliams (nuo 11 metų) ir suaugusiesiems skiriamos dvi vakcinų dozės.

- Tarp kiekvienos dozės turi būti ne trumpesnė kaip 1 mėnesio pertrauka.
- Jums gali būti suleista papildoma injekcija (sustiprinamoji dozė).

#### **Vyresni nei 50 metų suaugusieji**

50 metų ir vyresniems suaugusiesiems duomenų nėra. Ar Jums naudinga skirti Bexsero, teiraukitės gydytojo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Bexsero vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Ši vakcina, kaip ir visos kitos, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių) Jums ar Jūsų vaikui pavartojus Bexsero gali būti (gauta pranešimų apie visas amžiaus grupes):

- skausmas ar jautrumas injekcijos vietoje, odos paraudimas injekcijos vietoje, odos patinimas injekcijos vietoje, odos sukietėjimas injekcijos vietoje, bendras negalavimas, galvos skausmas, karščiavimas ( $\geq 38$  °C), dirglumas.

Toliau išvardyti šalutiniai poveikiai, kurie taip pat gali atsirasti pavartojus vakciną.

#### Kūdikiai ir vaikai (iki 10 metų)

**Labai dažni** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- karščiavimas ( $\geq 38$  °C);
- apetito praradimas;
- jautrumas injekcijos vietoje (įskaitant stiprų jautrumą injekcijos vietoje, kai pacientas, pajudinęs galūnę, į kurią buvo suleista, pravirksta);
- sąnarių skausmai;
- odos bėrimas (12–23 mėnesių vaikai) (nedažni po stiprinamosios dozės);
- mieguistumas;
- dirglumas;
- neįprastas verkimas;
- vėmimas (nedažnas po stiprinamosios dozės);
- viduriavimas;
- galvos skausmas.

**Dažni** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- odos bėrimas (kūdikiai ir vaikai nuo 2 iki 10 metų).

**Nedažni** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- aukšta temperatūra ( $\geq 40$  °C);
- traukuliai (įskaitant karščiavimo traukulius);
- odos išsausėjimas;
- blyškumas (reti po stiprinamosios dozės).

**Reti** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- Kavasakio sindromas, kuris pasireiškia, pvz., daugiau nei penkias dienas trunkančiu karščiavimu, kurio metu liemens srityje atsiranda bėrimų ir kartais pradeda luptis rankų ir pirštų oda, patinsta kaklo liaukos, paraudonuoja akys, lūpos, gerklė ir liežuvis;
- niežulį sukeliantis bėrimas, bėrimas.

#### Paaugliai (nuo 11 metų) ir suaugusieji

**Labai dažni** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- skausmas injekcijos vietoje, dėl kurio neįmanoma atlikti įprastos kasdienės veiklos;
- raumenų ir sąnarių skausmas;
- pykinimas;
- bendras negalavimas;
- galvos skausmas.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis, apie kurį pranešta vaistą parduodant rinkoje.

Alerginės reakcijos, įskaitant sunkų lūpų, burnos, gerklės tinimą (dėl kurio gali būti sunku nuryti), pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas ir kosulys, bėrimas, sąmonės netekimas ir labai žemas kraujospūdis. Ūminis kraujagyslių funkcijos nepakankamumas (staigus raumenų suglebimas), silpnesnė nei įprastai reakcija ar budrumo stoka, blyškumas ar melsva odos spalva mažiems vaikams.

Silpnumo pojūtis ar apalpinimas.

Odos išbėrimas (vyresniems kaip 11 metų paaugliams ir suaugusiesiems).

Karščiavimas (vyresniems kaip 11 metų paaugliams ir suaugusiesiems).

Reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui, stiprus galūnės, į kurią buvo suleista vakcina, patinimas, pūslės injekcijos vietoje ar aplink ją ir kietas gumbas injekcijos vietoje (kuris gali išlikti ilgiau kaip vieną mėnesį).

Pavieniais atvejais netrukus po skiepijimo buvo pranešta apie kaklo sąstingį ar nemalonų jautrumą šviesai (šviesos baimę), kurie rodo meninginį dirginimą. Šie simptomai buvo lengvi ir trumpalaikiai.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti BEXSERO**

Laikykite šią vakciną vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“/ „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šios vakcinosis vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba slaugytojo. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Bexsero sudėtis**

Vienoje (0,5 ml) dozėje yra:

Veikliosios medžiagos:

Rekombinantinis <i>Neisseria meningitidis</i> B grupės NHBA sulietas baltymas <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramų
Rekombinantinis <i>Neisseria meningitidis</i> B grupės NadA baltymas <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramų
Rekombinantinis <i>Neisseria meningitidis</i> B grupės fHbp sulietas baltymas <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramų
<i>Neisseria meningitidis</i> B grupės NZ98/254 padermės išorinės membranos pūslelės (OMV), nustatoma pagal bendrą baltymo, kurio sudėtyje yra PorA P1.4, kiekį <sup>2</sup>	25 mikrogramai

<sup>1</sup> pagaminta *E.coli* rekombinantinės DNR technologijos būdu

<sup>2</sup> adsorbuota aliuminio hidroksidu (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (*Neisseria* hepariną surišantis antigenas), NadA (*Neisseria* adhesinas A), fHbp (H faktorių surišantis baltymas)

Pagalbinės medžiagos yra:

Natrio chloridas, histidinas, sacharozė ir injekcinis vanduo (išsami informacija apie natrij ir lateksą pateikta 2 skyriuje).

### **Bexsero išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Bexsero yra injekcinė suspensija užpildytame švirkšte (I tipo stiklas) su stūmoklio kamščiu (I tipo bromobutilo guma) ir su apsauginiu antgalio dangteliu (I arba II tipo guma) su adatomis ar be jų.

Pakuotėje yra 1 arba 10 švirkštų.

Suspensija yra baltas opalinis skystis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas:**

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

### **Gamintojas:**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100  
nlinfo@gsk.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:**

Laikant suspensiją užpildytame švirkšte galima pastebėti labai šviesių smulkių nuosėdų.

Prieš vartojimą užpildytas švirkštas turi būti gerai suplaktas, kad suspensija taptų vienalytė.

Prieš vartojimą vakciną reikia apžiūrėti, ar joje nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jei esama pašalinių dalelių ir (arba) pastebima fizinių pasikeitimų, vakciną neleiskite. Jei pakuotėje pridėtos dvi skirtingo dydžio adatos, pasirinkite tinkamo dydžio adatą, kad vakciną suleistumėte į raumenį.

Negalima užšaldyti.

Bexsero negalima maišyti su kitomis vakcinomis viename švirkšte.

Jei Bexsero vartojamas vienu metu su kitomis vakcinomis, turi būti pasirinktos skirtingos injekcijos vietos.

Turi būti užtikrinta, kad vakcina suleidžiama tik į raumenį.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.