

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bexsero suspensija injekcijai pilnšļircē

Meningococcal group B Vaccine (rDNA, component, adsorbed)

B grupas meningokoku vakcīna (rDNS, komponentu, adsorbēta)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena deva (0,5 ml) satur:

Rekombinants B grupas <i>Neisseria meningitidis</i> NHBA konjugētais proteīns ^{1, 2, 3}	50 mikrogramu
Rekombinants B grupas <i>Neisseria meningitidis</i> NadA proteīns ^{1, 2, 3}	50 mikrogramu
Rekombinants B grupas <i>Neisseria meningitidis</i> fHbp konjugētais proteīns ^{1, 2, 3}	50 mikrogramu
Ārējās membrānas vezikulas (OMV — <i>Outer Membrane Vesicles</i>) no B grupas <i>Neisseria meningitidis</i> celma NZ98/254, kas noteikts kā kopējais PorA P1.4 saturošo proteīnu daudzums ²	25 mikrogrami

¹ iegūts no *E. coli* šūnām, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju

² adsorbēts uz alumīnija hidroksīda (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (*Neisseria Heparin Binding Antigen* (heparīnu saistošs *Neisseria* antigēns)), NadA (*Neisserial adhesin A* (*Neisseria* A adhezīns)), fHbp (*factor H binding protein* (H faktoru saistošs proteīns))

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijai.

Balta, opalescējoša, šķidra suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bexsero ir indicēts indivīdu no 2 mēnešu vecuma aktīvai imunizācijai pret invazīvu meningokoku slimību, ko izraisa B grupas *Neisseria meningitidis*. Veicot vakcināciju, jāņem vērā invazīvās slimības radītā ietekme dažādās vecuma grupās un B grupas celmu antigēna epidemioloģijas mainīgais raksturs dažādos ģeogrāfiskajos apvidos. Lai iegūtu informāciju par aizsardzību pret konkrētām B grupas celmiem, skatīt 5.1. apakšpunktu. Šī vakcīna jālieto atbilstoši oficiālām rekomendācijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

1. tabula. Kopsavilkums par devām

Vecums pirmās devas ievadīšanas laikā	Primārā imunizācija	Intervāls starp primārajām devām	Revakcinācija
Zīdaiņi vecumā no 2 līdz 5 mēnešiem^a	Trīs 0,5 ml devas	Vismaz 1 mēnesis	Jā, viena deva vecumā no 12 līdz 15 mēnešiem ar vismaz 6 mēnešu intervālu starp primārās vakcinācijas sēriju un revakcinācijas devu ^{b, c}
Zīdaiņi vecumā no 3 līdz 5 mēnešiem	Divas 0,5 ml devas	Vismaz 2 mēneši	
Zīdaiņi vecumā no 6 līdz 11 mēnešiem	Divas 0,5 ml devas	Vismaz 2 mēneši	Jā, viena deva otrajā dzīves gadā ar vismaz 2 mēnešu intervālu starp primārās vakcinācijas sēriju un revakcinācijas devu ^c
Bērni vecumā no 12 līdz 23 mēnešiem	Divas 0,5 ml devas	Vismaz 2 mēneši	Jā, viena deva ar 12 – 23 mēnešu intervālu starp primārās vakcinācijas sēriju un revakcinācijas devu ^c
Bērni vecumā no 2 līdz 10 gadiem	Divas 0,5 ml devas	Vismaz 1 mēnesis	Pamatojoties uz oficiālajiem ieteikumiem, attiecībā uz personām, kuras joprojām ir pakļautas meningokoku izraisītas slimības riskam, jāapsver revakcinācijas devas nepieciešamība ^d
Pusaudži (no 11 gadiem) un pieaugušie *			

^a Pirmā deva jāievada ne agrāk kā 2 mēnešu vecumā. Bexsero drošums un efektivitāte, lietojot zīdaiņiem vecumā līdz 8 nedēļām, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

^b Ja revakcinācija tiek atlikta, tā jāveic ne vēlāk kā 24 mēnešu vecumā.

^c Skatīt 5.1. apakšpunktu. Nepieciešamība pēc turpmākām revakcinācijas devām un to ievadīšanas laiks vēl nav noteikti.

^d Skatīt 5.1. apakšpunktu.

* Datu par 50 gadiem vecāku pieaugušo vakcināciju nav.

Lietošanas veids

Vakcīnu ievada dziļas intramuskulāras injekcijas veidā, kā piemērotāko vietu izvēloties augšstilba anterolaterālo daļu zīdaiņiem vai augšdelma deltveida muskuli vecākiem indivīdiem.

Ja vienlaicīgi tiek ievadītas vairākas vakcīnas, jāizvēlas dažādas injekcijas vietas.

Vakcīnu nedrīkst ievadīt intravenozi, subkutāni vai intradermāli, un to nedrīkst vienā šļircē samaisīt ar citām vakcīnām.

Norādījumus par šīs vakcīnas sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tāpat kā citu vakcīnu gadījumā, Bexsero ievadīšana jāatliek personām, kurām ir akūta smaga slimība ar febrilu ķermeņa temperatūru. Taču viegla infekcija, piemēram, saaukstēšanās, nav iemesls vakcinācijas atlikšanai.

Nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Kā tas ir parasti pēc jebkuras injicējamās vakcīnas ievadīšanas, jābūt ātri pieejamai atbilstoši medicīniskai palīdzībai un uzraudzībai gadījumā, ja pēc vakcinācijas rodas anafilaktiska reakcija.

Pēc vakcinācijas kā psihogēna atbildes reakcija uz injekciju ar adatu var rasties ar trauksmi saistītas blakusparādības, tai skaitā vazovagālas reakcijas (sinkope), hiperventilācija, kā arī ar stresu saistītas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu). Svarīgi ir ievērot noteikto procedūru, lai gļboņa gadījumā nerastos traumas.

Šo vakcīnu nedrīkst ievadīt indivīdiem ar trombocitopēniju vai jebkādiem koagulācijas traucējumiem, kas varētu būt kontrindikācija intramuskulārai injekcijai, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums pārliecinoši atsvērs ievadīšanas radīto risku.

Tāpat kā jebkuras vakcīnas gadījumā, arī vakcinējoties ar Bexsero, visi vakcinētie var netikt aizsargāti. Bexsero nav paredzēts aizsardzības nodrošināšanai pret visiem cirkulējošiem B grupas meningokoku celmiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tāpat kā daudzu vakcīnu gadījumā, veselības aprūpes speciālistiem ir jāzina, ka pēc vakcinācijas zīdaiņiem un bērniem (līdz 2 gadu vecumam) var paaugstināties ķermeņa temperatūra. Profilaktiska pret drudža līdzekļu lietošana vakcinēšanas laikā un tūlīt pēc tās var samazināt temperatūras paaugstināšanās reakcijas sastopamību un tās intensitāti pēc vakcinācijas. Pret drudža līdzekļu ordinēšana zīdaiņiem un bērniem (līdz 2 gadu vecumam) jāveic saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Indivīdiem ar traucētu imūnreakciju – vai nu imunitāti nomācošas terapijas, vai ģenētiska traucējuma, vai cita cēloņa dēļ – aktīvas imunizācijas gadījumā var izstrādāties mazāk antivielu.

Ir pieejami dati par imunitātes veidošanos indivīdiem ar komplementa sistēmas olbaltumu deficītu, asplēniju vai liesas disfunkciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Indivīdiem, kuriem ģimenē ir komplementa deficīts (piemēram, C3 vai C5 deficīts) un indivīdiem, kuri saņem terminālo komplementa aktivāciju nomācošu terapiju (piemēram, ekulizumabu), ir paaugstināts B grupas *Neisseria meningitidis* izraisītas invazīvas slimības risks, pat ja viņiem pēc vakcinācijas ar Bexsero izveidojas antivielas.

Nav datu par Bexsero lietošanu par 50 gadiem vecākiem indivīdiem un ir ierobežots datu apjoms par pacientiem ar hroniskām slimībām.

Veicot primārās imunizācijas sērijas ļoti neiznēsātiem (priekšlaicīgi dzimušiem) zīdaiņiem (kuri dzimuši ≤ 28 . grūtniecības nedēļās), it īpaši tiem, kuriem anamnēzē ir elpošanas sistēmas nepietiekama brieduma pazīmes, jāapsver iespējamais apnojas risks un nepieciešamība uzraudzīt zīdaiņa elpošanu 48–72 stundas pēc vakcīnas ievadīšanas. Vakcinēšana šai zīdaiņu grupai sniedz lielu ieguvumu, tāpēc to nedrīkst atlikt vai no tās atteikties.

Šļirces uzgalis var saturēt dabisko gumijas lateksu. Kaut gan alergisku reakciju risks ir ļoti mazs, pirms vakcīnas ievadīšanas veselības aprūpes speciālistiem ir jāizvērtē ieguvums un iespējamais risks indivīdiem, kuriem anamnēzē ir diagnosticēta paaugstināta jutība pret lateksu.

Ražošanas procesa sākumposmā tiek izmantots kanamicīns, kas tiek izņemts turpmākajos ražošanas posmos. Kanamicīna (ja tāds ir) koncentrācija gatavā vakcīnā nepārsniedz 0,01 mikrogramu devā. Nav noteikts, vai Bexsero ir droši lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret kanamicīnu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana kopā ar citām vakcīnām

Bexsero var ievadīt vienlaicīgi ar jebkuru no tālāk minētajiem vakcīnas antigēniem monovalentas vai kombinētas vakcīnas veidā: difterija, stingumkrampji, bezšūnu garais klepus, B tipa *Haemophilus influenzae*, inaktīvets poliomiēlīts, B hepatīts, heptavalents pneimokoku konjugāts, masalas, epidēmiskais parotīts, masaliņas, vējbakas un C-CRM meningokoku grupas konjugāts.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka Bexsero ievadīšana neietekmē imūnsistēmas atbildes reakciju pret vienlaicīgi ievadītām standarta vakcīnām, jo antivielu atbildes reakcijas rādītāji neatpalika no atsevišķi ievadīto standarta vakcīnu atbildes reakcijas rādītājiem. Pētījumos tika konstatēti arī pretrunīgi rezultāti attiecībā uz 2. tipa inaktīveta poliovīrusa, 6B serotipa pneimokoku konjugāta un zemāku antivielu titru atbildes reakciju uz garā klepus pertaktīna antigēnu, taču šie dati neliecina par klīniski būtisku mijiedarbību.

Palielinātā drudža, jutīguma injekcijas vietā, ēšanas paradumu maiņas un uzbudināmības riska dēļ, Bexsero ievadot vienlaicīgi ar iepriekšminētajām vakcīnām, var apsvērt atsevišķu vakcināciju, ja iespējams. Paracetamola profilaktiska lietošana samazina drudža sastopamību un smaguma pakāpi, neietekmējot Bexsero vai standarta vakcīnu imunogenitāti. Pretdrudža līdzekļu, izņemot paracetamola, ietekme uz imūnsistēmas atbildes reakciju nav pētīta.

Bexsero un citu vakcīnu, kas nav minētas iepriekš, vienlaicīga ievadīšana nav pētīta.

Ievadot Bexsero vienlaicīgi ar citām vakcīnām, jāizvēlas atšķirīga injekcijas vieta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami.

Potenciālais risks grūtniecēm nav zināms. Taču, ja pastāv acīmredzams saskares risks ar meningokoku infekciju, vakcināciju nedrīkst atlikt.

Pētījumā, trušu māītēm atbilstoši ķermeņa masai ievadot Bexsero devu, kas 10 reižu pārsniedza līdzvērtīgu devu cilvēkam, rēķinot atbilstoši ķermeņa masai, netika iegūti pierādījumi par māītes vai augļa toksicitāti vai ietekmi uz grūtniecību, māītes uzvedību, māītes auglību vai postnatālo attīstību.

Barošana ar krūti

Drošuma dati par vakcīnas ievadīšanu sievietēm un viņu bērniem krūts barošanas laikā nav pieejami. Pirms tiek pieņemts lēmums par imunizāciju krūts barošanas laikā, jāapsver ieguvumu/riska attiecība.

Vakcinētajām trušu māītēm vai to mazuļiem 29 zīdīšanas dienās netika novērotas nevēlamas blakusparādības. Bexsero darbojās imunogēni dzīvnieku māītēm, kas tika vakcinētas pirms zīdīšanas sākšanas, un antivielas tika konstatētas arī to mazuļiem, taču antivielu koncentrācija netika konstatēta pienā.

Fertilitāte

Datu par ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota nevēlama ietekme uz auglību dzīvnieku māītēm.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bexsero neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas no blakusparādībām, kas minētas 4.8. apakšpunktā “Nevēlamās blakusparādības”, īslaicīgi var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Bexsero lietošanas drošums tika vērtēts 17 pētījumos, tai skaitā 10 randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās 10 565 pētāmās personas (no 2 mēnešu vecuma), saņemot vismaz vienu Bexsero devu. Bexsero tika ievadīts 6837 zīdaiņiem un bērniem (jaunākiem par 2 gadiem), 1051 bērnam (vecumā no 2 līdz 10 gadiem) un 2677 pusaudžiem un pieaugušajiem. No visām pētāmajām personām, kuras saņēma primāro Bexsero zīdaiņu sēriju, 3285 pētāmās personas otrajā dzīves gadā tika revakcinētas.

Zīdaiņiem un bērniem (līdz 2 gadu vecumam) klīniskajos pētījumos visbiežāk novērotās lokālās un sistēmiskās nevēlamās blakusparādības bija jutīgums un eritēma injekcijas vietā, drudzis un uzbudināmība.

Klīniskajos pētījumos ar zīdaiņiem, kuri tika vakcinēti 2, 4, un 6 mēnešu vecumā, drudzis ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) tika novērots 69–79% pētāmo personu, ja Bexsero tika ievadīts vienlaicīgi ar standarta vakcīnām (tās saturēja šādus antigēnus: heptavalents pneimokoku konjugāts, difterija, stingumkrampji, bezšūnu garais klepus, B hepatīts, inaktivēts poliomiēlīts un B tipa *Haemophilus influenzae*), salīdzinot ar 44–59% pētāmo personu, kuras saņēma tikai standarta vakcīnu. Pēc zīdaiņu vakcinēšanas, ievadot Bexsero reizē ar standarta vakcīnām, tika ziņots arī par biežāku pretdrudža līdzekļu lietošanu. Klīniskajos pētījumos, ievadot Bexsero vienu pašu, drudža gadījumu biežums bija līdzīgs, kā ievadot standarta zīdaiņu vakcīnas. Attīstoties drudzim, vairumā gadījumu tam bija paredzama norises gaita, kas lielākajai daļai indivīdu mazinājās vienu dienu pēc vakcinēšanas.

Pusaudžiem un pieaugušajiem visbiežāk novērotās lokālās un sistēmiskās nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā, nespēks un galvassāpes.

Ievadot nākamās vakcinācijas sērijas devas, netika novērota nevēlamo blakusparādību biežuma vai to smaguma pakāpes paaugstināšanās.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības (pēc primārās imunizācijas vai revakcinācijas), kas tika uzskatītas par vismaz iespējami saistītām ar vakcināciju, iedalītas pēc to biežuma.

Biežuma kategorijas definētas šādi:

Ļoti bieži:	($\geq 1/10$)
Bieži:	($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)
Retāk:	($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$)
Reti:	($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$)
Ļoti reti:	($< 1/10\ 000$)
Nav zināmi:	(nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Par Bexsero nevēlamām blakusparādībām ir ziņots ne tikai klīniskajos pētījumos, bet arī brīvprātīgi visā pasaulē pēc zāļu nonākšanas tirgū. Šīs nevēlamās blakusparādības ir norādītas tālāk. Tā kā par šīm blakusparādībām tiek ziņots brīvprātīgi un šīs populācijas apmēri nav zināmi, ne vienmēr ir iespējams precīzi aprēķināt nevēlamo blakusparādību biežumu, un tāpēc tās tiek norādītas ar biežumu “nav zināmi”.

Zīdaiņi un bērni (līdz 10 gadu vecumam)

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: alerģiskas reakcijas (tai skaitā anafilaktiskas reakcijas)

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti bieži: ēšanas traucējumi

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: miegainība, neparasta raudāšana, galvassāpes

Retāk: krampji (tai skaitā febrili krampji)

Nav zināmi: hipotoniska - hiporeaktivitātes epizode, smadzeņu mīkstā apvalka kairinājums (ir bijuši sporādiski ziņojumi par smadzeņu mīkstā apvalka kairinājuma pazīmēm, tādām kā spranda stīvums vai fotofobija, neilgi pēc vakcinācijas. Šie simptomi bijuši vieglas pakāpes un pārejoši.)

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: ādas bālums (reti pēc revakcinācijas)

Reti: Kavasaki sindroms

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: caureja, vemšana (retāk pēc revakcinācijas)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži: izsitumi (bērniem vecumā no 12 līdz 23 mēnešiem) (retāk pēc revakcinācijas)

Bieži: izsitumi (zīdaiņiem un bērniem vecumā no 2 līdz 10 gadiem)

Retāk: ekzēma

Reti: nātrene

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti bieži: artralģija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: drudzis ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), jutīgums injekcijas vietā (tai skaitā stiprs jutīgums injekcijas vietā, kas saistīts ar raudāšanu, kustinot locekli, kurā veikta injekcija), eritēma injekcijas vietā, injekcijas vietas pietūkums, sacietējums injekcijas vietā, uzbudināmība

Retāk: drudzis ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)

Nav zināmi: reakcijas injekcijas vietā (ieskaitot pārmērīgu ekstremitātes, kurā ievadīta vakcīna, pietūkumu, pūšļus injekcijas vietā vai ap to un mezgliņu injekcijas vietā, kas var saglabāties ilgāk par vienu mēnesi)

Pusaudži (no 11 gadu vecuma) un pieaugušie

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: alerģiskas reakcijas (tai skaitā anafilaktiskas reakcijas)

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Nav zināmi: sinkope vai vazovagālas atbildes reakcijas uz injekciju, smadzeņu mīkstā apvalka kairinājums (ir bijuši sporādiski ziņojumi par smadzeņu mīkstā apvalka kairinājuma pazīmēm, tādām kā spranda stīvums vai fotofobija, neilgi pēc vakcinācijas. Šie simptomi bijuši vieglas pakāpes un pārejoši.)

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: slikta dūša

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti bieži: mialģija, artralģija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: sāpes injekcijas vietā (tai skaitā stipras sāpes injekcijas vietā, kas saistītas ar nespēju veikt ikdienas aktivitātes), injekcijas vietas pietūkums, sacietējums injekcijas vietā, eritēma injekcijas vietā, nespēks

Nav zināmi: drudzis, reakcijas injekcijas vietā (ieskaitot pārmērīgu ekstremitātes, kurā ievadīta vakcīna, pietūkumu, pūšļus injekcijas vietā vai ap to un mezgliņu injekcijas vietā, kas var saglabāties ilgāk par vienu mēnesi)

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par pārdozēšanu ir neliela. Pārdozēšanas gadījumā ir jākontrolē pacienta dzīvībai svarīgās funkcijas un ir ieteicams nodrošināt simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: meningokoku vakcīnas, ATĶ kods: J07AH09

Darbības mehānisms

Imunizācija, izmantojot Bexsero, ir paredzēta, lai stimulētu tādu baktericīdo antivielu veidošanos, kas atpazīst vakcīnas NHBA, NadA, fHbp un PorA P1.4 antigēnus (ārējās membrānas vezikulās esošais antigēns ar dominējošo imunitātes iedarbību) un kurām ir sagaidāma aizsargājoša iedarbība pret invazīvo meningokoku ierosināto slimību. Tā kā konstatējama šo antigēnu mainīga ekspresija uz dažādiem celmiem, meningokokus, kuriem šo antigēnu ekspresijas līmenis ir pietiekams, iznīcina vakcīnas radītās antivielas. Meningokoku antigēnu noteikšanas sistēma (MATS — *Meningococcal Antigen Typing System*) tika izstrādāta, lai saistītu B grupas meningokoku baktēriju dažādu celmu antigēnu profilus ar baktēriju celmu iznīcināšanu baktericīdos seruma testos ar cilvēka izcelsmes komplementa klātbūtni (hSBA). Izpētot aptuveni 1000 dažādu invazīvo B grupas meningokoku izolātu, kas iegūti piecās Eiropas valstīs no 2007. līdz 2008. gadam, tika pierādīts, ka atkarībā no izcelsmes valsts 73–87% B grupas meningokoku izolātu ir attiecīgais MATS antigēna profils, uz kuru vakcīna iedarbojas. Kopumā 78% (ar 95% ticamības robežu 63–90%) no aptuveni 1000 baktēriju celmiem bija potenciāli jutīgi pret vakcīnas izraisītām antivielām.

Klīniskā efektivitāte

Klīniskie pētījumi, lai novērtētu Bexsero efektivitāti, nav veikti. Vakcīnas efektivitāte ir novērtēta, pierādot atbildes reakciju ar baktericīdu antivielu veidošanos serumā uz katru vakcīnas antigēnu (skatīt sadaļu “Imunogenitāte”).

Imunogenitāte

Atbildes reakciju ar baktericīdu antivielu veidošanos serumā uz katru no vakcīnas antigēniem (NadA, fHbp, NHBA un PorA P1.4) novērtēja, izmantojot B grupas meningokoku četru kontroles baktēriju celmu kopu. Baktericīdās antivielas pret šiem baktēriju celmiem tika noteiktas ar seruma baktericīdo testu, izmantojot cilvēka izcelsmes serumu kā komplementa avotu (hSBA). Dati par visām vakcīnu shēmām, izmantojot atsaucē celmu pret NHBA, nav pieejami.

Vairums primārās imunogenitātes pētījumu bija randomizēti, kontrolēti, daudzcentru klīniskie pētījumi. Imunogenitāte tika novērtēta zīdaiņiem, bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem.

Zīdaiņu un bērnu imunogenitāte

Pētījumos ar zīdaiņiem pētījuma dalībniekiem ievadīja trīs Bexsero devas 2, 4 un 6 mēnešu vecumā vai 2, 3 un 4 mēnešu vecumā un revakcinācijas devu otrajā dzīves gadā, sākot no 12 mēnešu vecuma. Serums tika iegūts pirms vakcinācijas, vienu mēnesi pēc trešās vakcinācijas (skatīt 2. tabulu) un vienu mēnesi pēc revakcinācijas (skatīt 3. tabulu). Pagarinājuma pētījumā tika novērtēta imūnās atbildes reakcijas saglabāšanās vienu gadu pēc revakcinācijas devas ievadīšanas (skatīt 3. tabulu). Iepriekš nevakcinētiem bērniem otrajā dzīves gadā tika arī ievadītas divas devas, nosakot antivielu klātbūtni vienu gadu pēc otrās devas ievadīšanas (skatīt 4. tabulu). Imunogenitāte pēc divu devu ievadīšanas tika arī reģistrēta citā pētījumā ar zīdaiņiem, kuru vecums iesaistīšanās brīdī pētījumā bija no 6 līdz 8 mēnešiem (skatīt 4. tabulu).

Zīdaiņiem vecumā no 3 līdz 5 mēnešiem klīniskajā pētījumā vērtēja divu devu shēmu ar sekojošu revakcināciju.

Zīdaiņu (2 – 5 mēneši) imunogenitāte

Trīs devu primārā vakcinācijas sērija ar sekojošu revakcināciju

Imunogenitātes rādītāji vienu mēnesi pēc trīs Bexsero devu ievadīšanas zīdaiņiem 2, 3, 4 un 2, 4, 6 mēnešu vecumā ir apkopoti 2. tabulā. Augsta baktericīdo antivielu atbildes reakcija vienu mēnesi pēc trešās vakcinācijas pret meningokoku kontroles celmiem pret fHbp, NadA un PorA P1.4 antigēniem tika novērota abās Bexsero vakcinācijas shēmu grupās. Tika novērota arī izteikta baktericīdo antivielu atbildes reakcija pret NHBA antigēnu zīdaiņiem, kuri tika vakcinēti pēc 2, 4 un 6 mēnešu vakcinācijas shēmas, taču šim antigēnam bija vājāka imunogenitāte, veicot vakcināciju pēc 2, 3 un 4 mēnešu vakcinācijas shēmas. Zemākas NHBA antigēna imunogenitātes klīniskā nozīmība, veicot vakcināciju pēc šīs shēmas, nav zināma.

2. tabula. Seruma baktericīdo antivielu atbildes reakcija 1 mēnesi pēc Bexsero trešās devas ievadīšanas 2, 3, 4 vai 2, 4, 6 mēnešu vecumā

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

* % seropozitīvs = pētāmo personu īpatsvars, kas sasniedza rādītāju hSBA \geq 1:5.

** GMT = vidējais ģeometriskais titrs (*Geometric Mean Titer*).

Dati par baktericīdo antivielu klātbūtni 8 mēnešus pēc Bexsero ievadīšanas 2, 3 un 4 mēnešu vecumā un 6 mēnešus pēc Bexsero ievadīšanas 2, 4 un 6 mēnešu vecumā (pirms revakcinācijas laika atskaites punkts) un revakcinācijas dati pēc Bexsero ceturtās devas ievadīšanas 12 mēnešu vecumā ir

apkopoti 3. tabulā. Šajā tabulā ir apkopoti arī dati par imūnsistēmas atbildes reakcijas noturīgumu vienu gadu pēc revakcinācijas.

3. tabula. Dati par seruma baktericīdo antivielu atbildes reakciju pēc revakcinācijas 12 mēnešus pēc primārās vakcīnu sērijas ievadīšanas 2, 3 un 4 vai 2, 4 un 6 mēnešu vecumā, kā arī dati par baktericīdo antivielu klātbūtni vienu gadu pēc revakcinācijas

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

* atskaites punkts par laiku pirms revakcinācijas attiecas uz baktericīdo antivielu klātbūtni 8 mēnešus pēc Bexsero vakcīnas ievadīšanas 2, 3 un 4 mēnešu vecumā un 6 mēnešus pēc Bexsero vakcīnas ievadīšanas 2, 4 un 6 mēnešu vecumā.

** % seropozitīvs = pētāmo personu īpatsvars, kas sasniedza rādītāju hSBA \geq 1:5.

*** GMT = vidējais ģeometriskais titrs (*Geometric Mean Titer*).

Papildu pētījumā ar bērniem 4 gadu vecumā, kuri zīdaiņu vecumā saņēma imunizāciju un revakcināciju atbilstoši pilnai shēmai, tika novērots PorA P1.4 un fHbp antigēna antivielu titru samazinājums (attiecīgi 9–10% un 12–20% pētāmo personu sasniedza rādītāju hSBA \geq 1:5). Šajā pētījumā atbildes reakcija uz nākamo devu liecināja par imunoloģisku atmiņu, jo pēc turpmākas vakcinācijas 81–95% pētāmo personu PorA P1.4 antigēnam un 97–100% pētāmo personu fHbp antigēnam sasniedza rādītāju hSBA \geq 1:5. Šī novērojuma klīniskā nozīme un nepieciešamība ievadīt papildu revakcinācijas devu, lai imunitāte būtu aizsargājosa ilgstoši, nav noteikta.

Divu devu primārās vakcinācijas sērija ar sekojošu revakcināciju

Imunogenitātes rādītāji pēc divu primārās vakcinācijas Bexsero devu ievadīšanas (trīsarpus un 5 mēnešu vecumā) un trīs primārās vakcinācijas Bexsero devu ievadīšanas (divarpus, trīsarpus un 5 mēnešu vecumā) ar sekojošu revakcinācijas devas ievadīšanu zīdaiņiem, kuriem vakcinācija sāka laikā no 2 līdz 5 mēnešu vecumam, vērtēta papildu 3. fāzes klīniskajā pētījumā. Seropozitīvo pētāmo personu skaits (t. i., hSBA vismaz 1:4) bija robežās no 44% līdz 100% vienu mēnesi pēc otrās devas ievadīšanas un no 55% līdz 100% vienu mēnesi pēc trešās devas ievadīšanas. Vienu mēnesi pēc revakcinācijas devas, kas ievadīta 6 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas, seropozitīvo pētāmo personu procentuālais daudzums bija robežās no 87% līdz 100% divu devu shēmas gadījumā un robežās no 83% līdz 100% trīs devu shēmas gadījumā.

Pētījuma pagarinājumā 3 līdz 4 gadus veciem bērniem vērtēja antivielu saglabāšanos. Divus līdz 3 gadus pēc iepriekš veiktas vakcinācijas ar divām Baxsero devām un sekojošu revakcināciju vai ar trim devām un sekojošu revakcināciju seropozitīvo pētāmo personu procentuālais daudzums bija līdzīgs (tas bija robežās no 35% līdz 91% un no 36% līdz 84%). Tajā pašā pētījumā atbildes reakcija uz papildu devu, ko ievadīja 2 līdz 3 gadus pēc revakcinācijas, liecināja par imunoloģisko atmiņu, uz ko norādīja izteikta antivielu reakcija pret visiem Bexsero antigēniem, kas attiecīgi bija robežās no 81% līdz 100% un no 70% līdz 99%. Šie novērojumi apstiprina, ka zīdaiņiem ir atbilstoša shēma ar divu devu vai trīs devu Bexsero primārās vakcinācijas sēriju un sekojošu revakcināciju.

Zīdaiņu (6 – 11 mēneši) un bērnu (12 – 23 mēneši) imunogenitāte

Imunogenitāte pēc divu devu ievadīšanas ar divu mēnešu intervālu tika reģistrēta divos pētījumos ar bērniem vecumā no 6 līdz 23 mēnešiem, kuru rezultāti atspoguļoti 4. tabulā. Pēc divām vakcinēšanas sērijām zīdaiņiem 6-8 mēnešu vecumā un bērniem 13-15 mēnešu vecumā pret katru no vakcīnas antigēniem konstatētais seropozitīvas atbildes reakcijas līmenis un hSBA vidējais ģeometriskais titrs bija augsts un ar līdzīgu rezultātu. Dati par antivielu klātbūtni vienu gadu pēc divu devu ievadīšanas 13 un 15 mēnešu vecumā arī apkopoti 4. tabulā.

4. tabula. Dati par seruma baktericīdo antivielu atbildes reakciju pēc Bexsero vakcīnas ievadīšanas 6 un 8 mēnešu vai 13 un 15 mēnešu vecumā, kā arī dati par baktericīdo antivielu klātbūtni vienu gadu pēc divu devu ievadīšanas 13 un 15 mēnešu vecumā

Antigēns		Vecums	
		No 6 līdz 11 mēnešiem	No 12 līdz 23 mēnešiem
		Vecums vakcinācijas brīdī	
		6, 8 mēneši	13, 15 mēneši
fHbp	<u>1 mēnesi pēc 2. devas ievadīšanas</u> % seropozitīvs* (95% TI) hSBA GMT** (95% TI)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	<u>12 mēnešus pēc 2. devas ievadīšanas</u> % seropozitīvs (95% TI) hSBA GMT (95% TI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	<u>1 mēnesi pēc 2. devas ievadīšanas</u> % seropozitīvs (95% TI) hSBA GMT (95% TI)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	<u>12 mēnešus pēc 2. devas ievadīšanas</u> % seropozitīvs (95% TI) hSBA GMT (95% TI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	<u>1 mēnesi pēc 2. devas ievadīšanas</u> % seropozitīvs (95% TI) hSBA GMT (95% TI)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	<u>12 mēnešus pēc 2. devas ievadīšanas</u> % seropozitīvs (95% TI) hSBA GMT (95% TI)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	<u>1 mēnesi pēc 2. devas ievadīšanas</u> % seropozitīvs (95% TI) hSBA GMT (95% TI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	<u>12 mēnešus pēc 2. devas ievadīšanas</u> % seropozitīvs (95% TI) hSBA GMT (95% TI)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

* % seropozitīvs = pētāmo personu īpatsvars, kas sasniedza rādītāju hSBA $\geq 1:4$ (vecuma diapazonā no 6 līdz 11 mēnešiem) un hSBA $\geq 1:5$ (vecuma diapazonā no 12 līdz 23 mēnešiem).

** GMT = vidējais ģeometriskais titrs (*Geometric Mean Titer*).

Bērnu (2 – 10 gadi) imunogenitāte

Imunogenitāte 2 līdz 10 gadus veciem bērniem pēc divu Bexsero devu ievadīšanas ar vienu vai divu mēnešu intervālu vērtēta sākotnējā 3. fāzes klīniskajā pētījumā un tā pagarinājumā. Sākotnējā pētījumā, kura rezultāti apkopoti 5. tabulā, dalībnieki saņēma divas Bexsero devas ar divu mēnešu intervālu. Pret visiem antigēniem konstatētais seropozitīvas atbildes reakcijas līmenis un hSBA GMT bērniem pēc divu devu shēmas bija augsts (5. tabula).

5. tabula. Dati par seruma bakteriādo antivielu atbildes reakciju 1 mēnesi pēc Bexsero vakcīnas otrās devas ievadīšanas 2 – 10 gadus veciem bērniem atbilstoši 0, 2 mēnešu shēmai

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

* % seropozitīvs = tādu pētāmo personu procentuālais daudzums, kurām sasniegts rādītājs hSBA \geq 1:4 (pret references celmu fHbp, NadA, PorA P1.4 antigēniem) un hSBA \geq 1:5 (pret references celma NHBA antigēnu).

** GMT = vidējais ģeometriskais titrs.

Pagarinājuma periodā, kad nevakcinētiem bērniem ar viena mēneša starplaiku tika ievadītas divas Bexsero devas, liela daļībnieku procentuālā daļa vienu mēnesi pēc otrās devas ievadīšanas bija seropozitīva. Vērtēja arī agrīno imūnreakciju pēc pirmās devas ievadīšanas. Seropozitīvo pētāmo personu (t. i., sasniegts rādītājs hSBA vismaz 1:4) procentuālais daudzums dažādu celmu gadījumā bija robežās no 46% līdz 95% vienu mēnesi pēc pirmās devas ievadīšanas un no 69% līdz 100% vienu mēnesi pēc otrās devas ievadīšanas (6. tabula).

6. tabula. Seruma baktericīdo antivielu atbildes reakcija 2 – 10 gadus veciem bērniem 1 mēnesi pēc otrās Bexsero devas ievadīšanas atbilstoši 0, 1 mēneša shēmai

Antigēns		35 – 47 mēneši	4 – 7 gadi	8 – 10 gadi
fHbp	% seropozitīvs* (95% TI)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 98% (90,1-99,95)	N=34 100% (89,7-100)
	hSBA GMT** (95% TI)	107 (84-135)	76.62 (54-108)	52.32 (34-81)
NadA	% seropozitīvs (95% TI)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 100% (93,4-100)	N=34 100% (89,7-100)
	hSBA GMT (95% TI)	631 (503-792)	370.41 (264-519)	350,49 (228-540)
PorA P1.4	% seropozitīvs (95% TI)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 100% (93,4-100)	N=33 100% (89,4-100)
	hSBA GMT (95% TI)	34 (27-42)	30,99 (28-49)	30.75 (20-47)
NHBA	% seropozitīvs (95% TI)	N=91 75% (64,5-83,3)	N=52 69% (54,9-81,3)	N=34 76% (58,8-89,3)
	hSBA GMT (95% TI)	12 (7,57-18)	9.33 (5,71-15)	12,35 (6,61-23)

* % seropozitīvi = tādu pētāmo personu procentuālais daudzums, kurām sasniegts rādītājs hSBA \geq 1:4 (pret references celmu fHbp, NadA, PorA P1.4 antigēniem) un hSBA \geq 1:5 (pret references celma NHBA antigēnu).

** GMT = vidējais ģeometriskais titrs.

Tā paša pagarinājuma laikā tika vērtēta arī antivielu saglabāšanās un to bērnu atbildes reakcija uz revakcinācijas devu, kuri 2–5 vai 6–10 gadu vecumā bija saņēmuši pirmās divu devu sērijas. Pēc 24–36 mēnešiem seropozitīvo personu (t. i., to, kuras bija sasniegušas hSBA attiecību vismaz 1:4) procentuālā daļa samazinājās, un visiem celmiem tā 4–7 gadus vecajiem bērniem bija 21–74 % diapazonā, un 8–12 gadus vecajiem bērniem tā bija 47–86 % diapazonā. Atbildes reakcija uz revakcinācijas devu, kas bija ievadīta 24–36 mēnešus pēc pirmajām sērijām, liecināja par imūnatmiņu, jo seropozitīvo personu procentuālā daļa visiem celmiem starp 4–7 gadus vecajiem bērniem bija 93–100 % diapazonā, un starp 8–12 gadus vecajiem bērniem tā bija 96–100 % diapazonā.

Pusaudžu (vecumā no 11 gadiem) un pieaugušo imūnogenitāte

Pusaudžiem tika ievadītas divas Bexsero devas ar vienu, divu un sešu mēnešu intervālu līdz nākamajai devai; šie dati ir apkopoti 7. un 8. tabulā.

Pētījumos ar pieaugušajiem dati tika iegūti pēc divu Bexsero devu ievadīšanas ar vienu vai divu mēnešu intervālu līdz nākamajai devai (skatīt 9. tabulu).

Vakcinēšanas shēmu lietošanas gadījumā, ievadot divas devas ar viena vai divu mēnešu intervālu, imūnsistēmas atbildes reakcijas rādītāji gan pieaugušajiem, gan pusaudžiem bija līdzīgi. Līdzīgi atbildes reakcijas rādītāji tika novēroti arī pusaudžiem, kuriem tika ievadītas divas Bexsero devas ar sešu mēnešu intervālu.

7. tabula. Dati par seruma baktericīdo antivielu atbildes reakciju pusaudžiem vienu mēnesi pēc divu Bexsero devu ievadīšanas saskaņā ar atšķirīgām divu devu ievadīšanas shēmām un par baktericīdo antivielu klātbūtni 18–23 mēnešus pēc otrās devas ievadīšanas

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

* % seropozitīvs = pētāmo personu īpatsvars, kas sasniedza rādītāju hSBA \geq 1:4.

** GMT = vidējais ģeometriskais titrs (*Geometric Mean Titer*).

Pētījumā ar pusaudžiem baktericīdās atbildes reakcijas rādītāji, kas tika iegūti pēc divu Bexsero devu ievadīšanas, tika iedalīti atkarībā no sākotnējās hSBA robežvērtības, kas mazāka par 1:4 vai vienāda ar, vai lielāka par 1:4. Dati par seropozitīvu atbildes reakciju līmeni un pētāmo personu daļu, kurām tika konstatēts vismaz četrcārtīgs hSBA titru pieaugums no sākotnējās robežvērtības vienu mēnesi pēc otrās Bexsero devas ievadīšanas, apkopoti 8. tabulā. Pēc vakcinēšanas ar Bexsero lielam pētāmo personu īpatsvaram tika konstatēta seropozitīva atbildes reakcija un iegūts četrcārtīgs hSBA titru pieaugums neatkarīgi no pirmsvakcinācijas statusa.

8. tabula. Dati par pusaudžu īpatsvaru, kuriem ir konstatēta seropozitīva atbildes reakcija un vismaz četrkārtīgs baktericīdo titru pieaugums vienu mēnesi pēc divu Bexsero devu ievadīšanas saskaņā ar atšķirīgām divu devu ievadīšanas shēmām, iedalot atkarībā no titra pirmsvakcinācijas periodā

Antigēns			0, 1 mēnesis	0, 2 mēneši	0, 6 mēneši
fHbp	% seropozitīvs * pēc otrās devas (95% TI)	titrs pirmsvakcinācijas periodā <1:4	N=369 100% (98–100)	N=179 100% (98–100)	N=55 100% (94–100)
		titrs pirmsvakcinācijas periodā ≥1:4	N=269 100% (99–100)	N=140 100% (97–100)	N=31 100% (89–100)
	% četrkārtīgs pieaugums pēc otrās devas (95% TI)	titrs pirmsvakcinācijas periodā <1:4	N=369 100% (98–100)	N=179 100% (98–100)	N=55 100% (94–100)
		titrs pirmsvakcinācijas periodā ≥1:4	N=268 90% (86–93)	N=140 86% (80–92)	N=31 90% (74–98)
NadA	% seropozitīvs pēc otrās devas (95% TI)	titrs pirmsvakcinācijas periodā <1:4	N=427 100% (99–100)	N=211 99% (97–100)	N=64 98% (92–100)
		titrs pirmsvakcinācijas periodā ≥1:4	N=212 100% (98–100)	N=109 100% (97–100)	N=22 100% (85–100)
	% četrkārtīgs pieaugums pēc otrās devas (95% TI)	titrs pirmsvakcinācijas periodā <1:4	N=426 99% (98–100)	N=211 99% (97–100)	N=64 98% (92–100)
		titrs pirmsvakcinācijas periodā ≥1:4	N=212 96% (93–98)	N=109 95% (90–98)	N=22 95% (77–100)
PorA P1.4	% seropozitīvs pēc otrās devas (95% TI)	titrs pirmsvakcinācijas periodā <1:4	N=427 100% (98–100)	N=208 100% (98–100)	N=64 100% (94–100)
		titrs pirmsvakcinācijas periodā ≥1:4	N=212 100% (98–100)	N=111 100% (97–100)	N=22 100% (85–100)
	% četrkārtīgs pieaugums pēc otrās devas (95% TI)	titrs pirmsvakcinācijas periodā <1:4	N=426 99% (98–100)	N=208 100% (98–100)	N=64 100% (94–100)
		titrs pirmsvakcinācijas periodā ≥1:4	N=211 81% (75–86)	N=111 77% (68–84)	N=22 82% (60–95)
NHBA	% seropozitīvs pēc otrās devas (95% TI)	titrs pirmsvakcinācijas periodā <1:4	N=2 100% (16–100)	N=9 100% (66–100)	-
		titrs pirmsvakcinācijas periodā ≥1:4	N=44 100% (92–100)	N=37 100% (91–100)	-
	% četrkārtīgs pieaugums pēc otrās devas (95% TI)	titrs pirmsvakcinācijas periodā <1:4	N=2 100% (16–100)	N=9 89% (52–100)	-
		titrs pirmsvakcinācijas periodā ≥1:4	N=44 30% (17–45)	N=37 19% (8–35)	-

* % seropozitīvs = pētāmo personu īpatsvars, kas sasniedza rādītāju hSBA ≥1:4.

3. fāzes pētījuma pagarinājumā ir iegūti pētījumam ar pusaudžiem nepieciešamie dati par antivielu saglabāšanos. Aptuveni 7,5 gadus pēc primārās divu devu sērijas to personu, kurām hSBA attiecība bija ≥1:4, procentuālā daļa bija samazinājusies, un visiem celmiem bija 29–84 % diapazonā. Atbildes reakcija uz revakcinācijas devu, kas bija ievadīta 7,5 gadus pēc primārās sērijas, liecināja par imūnmatmiņu, jo to personu, kuras sasniedza hSBA attiecību ≥1:4, procentuālā daļa visiem celmiem bija 93–100 % diapazonā.

Tajā pašā pētījumā tika vērtēti arī 3. fāzes papildpētījumā par pusaudžiem iegūtie dati par antivielu saglabāšanos. Aptuveni četrus gadus pēc primārās divu devu sērijas to personu, kurām hSBA attiecība bija ≥1:5, procentuālā daļa parasti no 68–100 % (visiem celmiem) pēc otrās devas samazinājās līdz 9–84 % (visiem celmiem). Atbildes reakcija uz revakcinācijas devu, kas bija ievadīta četrus gadus pēc

primārās sērijas, liecināja par imūnatmiņu, jo to personu, kurām hSBA attiecība bija $\geq 1:5$, procentuālā daļa visiem celmiem bija 92–100 % diapazonā.

9. tabula. Dati par seruma baktericīdo antivielu atbildes reakciju pieaugušajiem pēc divu Bexsero devu ievadīšanas saskaņā ar atšķirīgām divu devu ievadīšanas shēmām

Antigēns		0, 1 mēnesis	0, 2 mēneši
fHbp	1 mēnesi pēc 2. devas ievadīšanas	N=28	N=46
	% seropozitīvs* (95% TI)	100% (88–100)	100% (92–100)
	hSBA GMT** (95% TI)	100 (75–133)	93 (71–121)
NadA	1 mēnesi pēc 2. devas ievadīšanas	N=28	N=46
	% seropozitīvs (95% TI)	100% (88–100)	100% (92–100)
	hSBA GMT (95% TI)	566 (338–948)	144 (108–193)
PorA P1.4	1 mēnesi pēc 2. devas ievadīšanas	N=28	N=46
	% seropozitīvs (95% TI)	96% (82–100)	91% (79–98)
	hSBA GMT (95% TI)	47 (30–75)	32 (21–48)

* % seropozitīvs = pētāmo personu īpatsvars, kas sasniedza rādītāju hSBA $\geq 1:4$.

** GMT = vidējais ģeometriskais titrs (*Geometric Mean Titer*).

Seruma baktericīdā atbildes reakcija uz NHBA antigēnu vēl nav izvērtēta.

Īpašu pacientu grupu imunogenitāte

Bērni un pusaudži ar komplementa sistēmas olbaltumu deficītu, asplēniju vai liesas disfunkciju

3. fāzes klīniskā pētījumā bērni un pusaudži 2 – 17 gadu vecumā ar komplementa sistēmas olbaltumu deficītu (40), asplēniju vai liesas disfunkciju (107) un pēc vecuma atbilstošas veselas pētāmās personas (85) saņēma divas Bexsero devas ar divu mēnešu starplaiku. 1 mēnesi pēc 2 devu vakcinācijas kursa pētāmo personu procentuālā daļa ar hSBA $\geq 1:5$ starp indivīdiem ar komplementa sistēmas olbaltumu deficītu un asplēniju vai liesas disfunkciju bija attiecīgi 87% un 97% antigēnam pret fHbp, 95% un 100% antigēnam pret NadA, 68% un 86% antigēnam pret PorA P1.4, 73% un 94% antigēnam pret NHBA, kas liecina par imūnsistēmas atbildreakciju šīm pētāmām personām ar pavājinātu imunitāti. Procentuālā veselo pētāmo personu daļa ar hSBA $\geq 1:5$ bija 98% antigēnam pret fHbp, 99% antigēnam pret NadA, 83% antigēnam pret PorA P1.4 un 99% antigēnam pret NHBA.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Bexsero vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās meningokoku slimības, kuru ierosina B grupas *Neisseria meningitidis*, profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojams.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Histidīns
Saharoze
Ūdens injekcijām

Lai iegūtu informāciju par adsorbentu, skatīt 2. punktu.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml suspensijas pilnšļircē (1. klases stikls) ar virzuļa aizbāzni (1. tipa brombutila gumija) un uzgaļa aizsargvāciņu (1. vai 2. tipa gumija) ar vai bez adatām.

Pieejami iepakojumi ar 1 vai 10 šļircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Uzglabāšanas laikā pilnšļircē, kas satur suspensiju, var novērot smalkas, gandrīz baltas nogulsnes.

Pirms lietošanas pilnšļirce rūpīgi jāsakrata, lai veidotos viendabīga suspensija.

Pirms ievadīšanas vakcīna ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav redzamas daļiņas un vai tā nav mainījusi krāsu. Ja vakcīnā ir redzamas cietas daļiņas un/vai ir mainījušās tās fizikālās īpašības, neievadiet vakcīnu. Ja iepakojumā ir pievienotas divas dažāda garuma adatas, izvēlieties intramuskulārai injekcijai piemēroto adatu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

EU/1/12/812/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 14. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

DD.MM.GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvo vielu (NHBA, NadA, fHbp) ražotāju nosaukums un adrese:

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austrija

Bioloģiski aktīvās vielas (OMV) ražotāju nosaukums un adrese:

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

- **Oficiāla sērijas izlaide**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bexsero suspensija injekcijai pilnšļircē
Meningococcal Group B Vaccine (rDNA, component, adsorbed)
B grupas meningokoku vakcīna (rDNS, komponentu, adsorbēta)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

0,5 ml deva satur:

Rekombinants B grupas <i>Neisseria meningitidis</i> NHBA konjugētais/NadA/fHbp konjugētais proteīns	50/50/50 mikrogramu
Ārējās membrānas vezikulas (OMV) no B grupas <i>Neisseria meningitidis</i> celma NZ98/254, kas noteikts kā kopējais PorA P1.4 saturošo proteīnu daudzums	25 mikrogrami

Adsorbēts uz alumīnija hidroksīda (0,5 mg Al³⁺).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hlorīds, histidīns, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijai (0,5 ml)

1 pilnšļirce (0,5 ml suspensijas) ar adatām

1 pilnšļirce (0,5 ml suspensijas) bez adatām

10 pilnšļircēs (0,5 ml suspensijas katrā) ar adatām

10 pilnšļircēs (0,5 ml suspensijas katrā) bez adatām

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai intramuskulārai lietošanai.

Pirms lietošanas rūpīgi sakratiet.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Bexsero suspensija injekcijai
Meningococcal B Vaccine
i.m. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 deva (0,5 ml)

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Bexsero suspensija injekcijai pilnšļircē

Meningococcal group B Vaccine (rDNA, component, adsorbed)

B grupas meningokoku vakcīna (rDNS, komponentu, adsorbēta)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Šī vakcīna ir parakstīta tikai Jums vai Jūsu bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Bexsero un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bexsero ievadīšanas Jums vai Jūsu bērnam
3. Kā lietot Bexsero
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bexsero
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir BEXSERO un kādam nolūkam to lieto

Bexsero ir B grupas meningokoku vakcīna.

Bexsero satur četrus dažādus komponentus no B grupas *Neisseria meningitidis* baktērijas virsmas.

Bexsero tiek ievadīts indivīdiem no 2 mēnešu vecuma, lai veicinātu aizsardzību pret B grupas *Neisseria meningitidis* baktēriju izraisītu slimību. Šīs baktērijas var izraisīt smagas pakāpes un reizēm arī dzīvībai bīstamas infekcijas, piemēram, meningītu (galvas un muguras smadzeņu apvalka iekaisumu) un sepsi (asins saindēšanos).

Vakcīna iedarbojas, īpašā veidā stimulējot vakcinētās personas organisma dabīgās aizsargsistēmas darbību. Tādējādi tiek izveidota aizsardzība pret slimību.

2. Kas Jums jāzina pirms BEXSERO ievadīšanas Jums vai Jūsu bērnam

NELIETOJIET Bexsero šādos gadījumos:

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija pret aktīvajām vielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šīs vakcīnas sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Bexsero ievadīšanas Jums vai Jūsu bērnam konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir smaga infekcija ar augstu temperatūru. Šādā gadījumā vakcīnas ievadīšana tiks atlikta. Viegla infekcija, piemēram, saaukstēšanās, nav iemesls vakcinācijas atlikšanai, taču vispirms konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- ja Jums vai Jūsu bērnam ir hemofilija vai jebkādi citi traucējumi, kas var kavēt atbilstošu asins recēšanu, piemēram, ārstēšana ar asins šķīdinātājiem (antikoagulantiem). Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;

- ja Jūs vai Jūsu bērns saņem ārstēšanu, kas bloķē imūnsistēmas daļu, ko sauc par komplementa aktivāciju, piemēram, ekulizumabu. Pat ja Jūs vai Jūsu bērns ir vakcinēts ar Bexsero, Jums vai Jūsu bērnam ir paaugstināts risks saslimt ar B grupas *Neisseria meningitidis* baktēriju izraisītu slimību;
- ja bērns nav iznēsāts (dzimis 28. grūtniecības nedēļā vai agrāk), īpaši tad, ja viņam bijuši elpošanas traucējumi. Šiem bērniem pirmajās trīs dienās pēc vakcinācijas biežāk iespējama elpošanas apstāšanās vai neregulāra elpošana neilgu brīdi, un viņi ir īpaši jāuzrauga;
- ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija pret antibiotiku kanamicīnu. Kanamicīna (ja tāds ir) koncentrācija vakcīnā ir zema. Ja Jums vai Jūsu bērnam var būt alerģija pret kanamacīnu, vispirms konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Kā atbildes reakcija uz injekciju ar adatu var tikt novērots ģībonis, reibonis vai citas ar stresu saistītas blakusparādības. Pastāstiet ārstam vai medmātai, ja šādas blakusparādības Jums bijušas jau iepriekš.

Pastāstiet ārstam vai medmātai par Jums vai Jūsu bērnam esošo alerģiju pret lateksu. Šļirces uzgalis var saturēt dabisko gumijas lateksu. Alerģiskas reakcijas risks ir ļoti mazs, bet ārstam vai medmātai ir jāzina par alerģiju, lai pieņemtu lēmumu, vai Jums un Jūsu bērnam ir jāsaņem Bexsero vakcīna.

Datu par Bexsero lietošanu par 50 gadiem vecākiem pieaugušajiem nav. Ir maz datu par Bexsero lietošanu pacientiem ar hroniskām slimībām vai novājinātu imunitāti. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir novājināta imunitāte (ko izraisījusi, piemēram, imūnsupresīvu līdzekļu lietošana vai HIV infekcija, vai pārmantoti dabīgās organisma aizsardzības sistēmas darbības traucējumi), ir iespējama samazināta Bexsero efektivitāte.

Tāpat kā citu vakcīnu gadījumā, Bexsero var pilnībā neaizsargāt visus vakcinētos individuus.

Citas zāles un Bexsero

Pastāstiet ārstam vai medmātai par visām zālēm, kuras Jūs (Jūsu bērns) lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, kā arī par citām pēdējā laikā ievadītām vakcīnām.

Bexsero var lietot vienlaicīgi ar kādu no tālāk minēto vakcīnu sastāvdaļām: difterija, stingumkrampji, garais klepus (pertussis), B tipa *Haemophilus influenzae*, poliomiēlīts, B hepatīts, pneimokoki, masalas, cūciņas, masaliņas, vējbakas un C grupas meningokoki. Lai iegūtu papildu informāciju, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ievadot Bexsero vienlaicīgi ar citām vakcīnām, jāizvēlas atšķirīga injekcijas vieta.

Ārsts vai medmāsa var lūgt Jums iedot bērnam zāles, kas mazina drudzi Bexsero ievadīšanas laikā un pēc tās. Tādējādi tiks samazinātas dažas ar Bexsero ievadīšanu saistītas blakusparādības.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Bexsero lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ja esat pakļauta saskares riskam ar meningokoku infekciju, ārsts tomēr varētu Jums ieteikt vakcinēšanos ar Bexsero.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Bexsero neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas no blakusparādībām, kas minētas 4. punktā "Iespējamās blakusparādības", īslaicīgi var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Bexsero satur nātrija hlorīdu

Viena šo zāļu deva satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija, proti, tās praktiski nesatur nātriju.

3. Kā lietot BEXSERO

Bexsero (0,5 ml) Jums vai Jūsu bērnam ievadīs ārsts vai medmāsa. To parasti ievada zīdaiņiem augšstilba vai bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem augšdelma muskulī.

Ir svarīgi ievērot ārsta vai medmāsas norādījumus tā, lai Jūs vai Jūsu bērns pabeigtu visu injekciju kursu.

Zīdaiņi vecumā līdz 5 mēnešiem pirmās devas ievadīšanas laikā

Jūsu bērnam jāsaņem sākotnējās vakcinēšanas divu vai trīs injekciju kurss, pēc tam ievadot papildu (revakcinācijas) injekciju.

- Ja izmanto trīs sākotnējās devas, pirmā injekcija jāievada ne agrāk kā 2 mēnešu vecumā; intervālam starp injekcijām jābūt vismaz 1 mēnesim.
- Ja izmanto divas sākotnējās devas, pirmā injekcija jāievada ne agrāk kā 3 mēnešu vecumā; intervālam starp injekcijām jābūt vismaz 2 mēnešiem.
- Revakcinācijas injekcija tiks ievadīta vecumā no 12 līdz 15 mēnešiem, kad būs pagājuši vismaz 6 mēneši kopš pēdējās injekcijas sākotnējā kursa ietvaros. Ja revakcinācija tiek atlikta, tā jāveic ne vēlāk kā 24 mēnešu vecumā.

Zīdaiņi vecumā no 6 līdz 11 mēnešiem pirmās devas ievadīšanas laikā

Zīdaiņiem vecumā no 6 līdz 11 mēnešiem jāsaņem divas vakcīnas injekcijas, pēc tam ievadot papildu (revakcinācijas) injekciju.

- Katra injekcija jāievada ar vismaz 2 mēnešu intervālu.
- Revakcinācija tiks veikta otrajā dzīves gadā ar vismaz 2 mēnešu intervālu pēc otrās injekcijas.

Bērni vecumā no 12 līdz 23 mēnešiem pirmās devas ievadīšanas laikā

Bērniem vecumā no 12 līdz 23 mēnešiem jāsaņem divas vakcīnas injekcijas, pēc tam ievadot papildu (revakcinācijas) injekciju.

- Intervālam starp katru injekciju jābūt vismaz 2 mēnešiem.
- Revakcinācija tiks veikta ar intervālu no 12 līdz 23 mēnešiem pēc otrās injekcijas.

Bērni vecumā no 2 līdz 10 gadiem pirmās devas ievadīšanas laikā

Bērniem vecumā no 2 līdz 10 gadiem jāievada divas vakcīnas injekcijas.

- Katra injekcija jāievada ar vismaz 1 mēneša intervālu.
- Jūsu bērns var saņemt papildinjekciju (revakcinācijas devu).

Pusaudži un pieaugušie, sākot ar 11 gadu vecumu pirmās devas ievadīšanas laikā

Pusaudžiem (vecumā no 11 gadiem) un pieaugušajiem jāievada divas vakcīnas injekcijas.

- Katra injekcija jāievada ar vismaz 1 mēneša intervālu.

Jūs varat saņemt papildinjekciju (revakcinācijas devu).

Par 50 gadiem vecāki pieaugušie

Datu par pieaugušajiem pēc 50 gadu vecuma nav. Vaicāriet ārstam, vai no Bexsero ievadīšanas var būt ieguvums Jūsu veselībai.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Bexsero ievadīšanu, jautāiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas vakcīnas, šī vakcīna var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pēc Bexsero ievadīšanas Jums vai Jūsu bērnam ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) var rasties šādas blakusparādības (ziņojumi saņemti visās vecuma grupās):

- sāpes/jūtīgums injekcijas vietā, ādas apsārtums injekcijas vietās, ādas pietūkums injekcijas vietā, ādas sacietējums injekcijas vietā.

Pēc šīs vakcīnas ievadīšanas var rasties arī tālāk minētās blakusparādības.

Zīdaiņi un bērni (līdz 10 gadu vecumam)

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis ($\geq 38^{\circ}\text{C}$);
- ēstgribas zudums;
- jutīgums un nepatīkama sajūta injekcijas vietā (tai skaitā stiprs jutīgums injekcijas vietā, kas saistīts ar raudāšanu, kustinot locekli, kurā veikta injekcija);
- locītavu sāpes;
- izsitumi uz ādas (bērniem vecumā no 12 līdz 23 mēnešiem) (retāk pēc revakcinācijas);
- miegainība;
- uzbudinājuma sajūta;
- neparasta raudāšana;
- vemšana;
- caureja;
- galvassāpes.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- izsitumi uz ādas (zīdaiņiem un bērniem vecumā no 2 līdz 10 gadiem).

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- stiprs drudzis ($\geq 40^{\circ}\text{C}$);
- krampji (tai skaitā febrili krampji);
- vemšana (pēc revakcinācijas);
- ādas sausums;
- ādas bālums (reti pēc revakcinācijas).

Reti (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- Kavasaki slimība ar tādiem simptomiem kā, piemēram, drudzis, kas ilgst ilgāk nekā piecas dienas, un ir saistīts ar izsitumiem uz rumpja ādas, un kuram dažreiz seko ādas lobīšanās no plaukstām un pirkstiem, palielināti kakla limfmezgli, acu, lūpu, rīkles un mēles apsārtums;
- niezoši izsitumi, izsitumi uz ādas.

Pusaudži (no 11 gadu vecuma) un pieaugušie

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes injekcijas vietā, kas traucē veikt ierastās ikdienas aktivitātes;
- muskuļu un locītavu sāpes;
- slikta dūša;
- slikta vispārējā pašsajūta;
- galvassāpes.

Blakusparādības, par ko ziņots pēcreģistrācijas periodā:

alerģiskas reakcijas var ietvert lūpu, mutes, rīkles pietūkumu smagā formā (tas var apgrūtināt rīšanu), apgrūtinātu elpošanu ar sēkšanu vai klepošanu, izsitumus, samaņas zudumu un ļoti zemu asinsspiedienu;

kollapss (pēkšņš muskuļu ļenganums), vājāka reakcija nekā parasti vai modrības trūkums, kā arī bālums vai zilgana ādas krāsa maziem bērniem;
reibonis vai ģībonis;
drudzis (pusaudžiem no 11 gadu vecuma un pieaugušajiem);
reakcijas injekcijas vietā, piemēram, pārmērīgs ekstremitātes, kurā ievadīta vakcīna, pietūkums, pūšļi injekcijas vietā vai ap to, sacietējums injekcijas vietā (kas var saglabāties ilgāk par vienu mēnesi);
sporādiski spranda stīvuma vai nepatīkamas paaugstinātas jutības pret gaismu (fotofobijas) gadījumi neilgi pēc vakcinācijas, kas liecina par smadzeņu mīkstā apvalka kairinājumu; šie simptomi bijuši vieglas pakāpes un pārejoši.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt BEXSERO

Uzglabāt šo vakcīnu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šo vakcīnu pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet ārstam vai medmāsei, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bexsero satur

Viena deva (0,5 ml) satur:

Aktīvās vielas:

Rekombinants B grupas <i>Neisseria meningitidis</i> NHBA konjugētais proteīns ^{1, 2, 3}	50 mikrogramu
Rekombinants B grupas <i>Neisseria meningitidis</i> NadA proteīns ^{1, 2, 3}	50 mikrogramu
Rekombinants B grupas <i>Neisseria meningitidis</i> fHbp konjugētais proteīns ^{1, 2, 3}	50 mikrogramu
Ārējās membrānas vezikulas (OMV — <i>Outer Membrane Vesicles</i>) no B grupas <i>Neisseria meningitidis</i> celma NZ98/254, kas noteikts kā kopējais PorA P1.4 ² saturošo proteīnu daudzums	25 mikrogrami

¹ iegūts no *E. coli* šūnām, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju

² adsorbēts uz alumīnija hidroksīda (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (*Neisseria Heparin Binding Antigen* (heparīnu saistošs *Neisseria* antigēns)), NadA (*Neisserial adhesin A* (*Neisseria* A adhezīns)), fHbp (*factor H binding protein* (H faktoru saistošs proteīns))

Citas sastāvdaļas:

nātrija hlorīds, histidīns, saharoze un ūdens injekcijām (lai iegūtu papildu informāciju par nātriju un lateksu, skatīt 2. punktu).

Bexsero ārējais izskats un iepakojums

Bexsero ir suspensija injekcijai pilnšļircē (1. klases stikls) ar virzuļa aizbāzni (1. tipa brombutila gumija) un ar uzgaļa aizsargvāciņu (1. vai 2. tipa gumija) ar vai bez adatām.

Pieejami iepakojumi ar 1 vai 10 šļircēm.
Suspensija ir balts opalescējošs šķidrums.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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
ninfo@gsk.com

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta **{MM/GGGG}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 970750
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Uzglabāšanas laikā pilnšļircē, kas satur suspensiju, var novērot smalkas, gandrīz baltas nogulsnes.

Pirms lietošanas pilnšļirce rūpīgi jāsakrata, lai veidotos viendabīga suspensija.

Pirms ievadīšanas vakcīna ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav redzamas daļiņas un vai tā nav mainījusi krāsu. Ja vakcīnā ir redzamas cietas daļiņas un/vai ir mainījušās tās fizikālās īpašības, neievadiet vakcīnu. Ja iepakojumā ir pievienotas divas dažāda garuma adatas, izvēlieties intramuskulārai injekcijai piemēroto adatu.

Nesasaldēt.

Bexsero nedrīkst vienā šļircē sajaukt (lietot maisījumā) ar citām vakcīnām.

Ja ir nepieciešams vienlaicīgi ievadīt citas vakcīnas, katra vakcīna jāievada citā injekcijas vietā.

Vakcīnu drīkst ievadīt tikai intramuskulāri.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.