

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Bexsero suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
cepivo proti meningokokom skupine B (rekombinantno, komponentno, adsorbirano)

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (0,5 ml) vsebuje:

rekombinantna fuzijska beljakovina NHBA iz <i>Neisseria meningitidis</i> skupine B <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramov
rekombinantna beljakovina NadA iz <i>Neisseria meningitidis</i> skupine B <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramov
rekombinantna fuzijska beljakovina fHbp iz <i>Neisseria meningitidis</i> skupine B <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramov
vezikli zunanje membrane (OMV – <i>outer membrane vesicles</i> ) iz <i>Neisseria meningitidis</i> skupine B sev NZ98/254, izmerjeno kot količina skupnih beljakovin, ki vsebuje PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 mikrogramov

<sup>1</sup> izdelano v celicah *E. coli* s tehnologijo rekombinantne DNA

<sup>2</sup> adsorbirano na aluminijev hidroksid (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (Neisserial Heparin Binding Antigen - *Neisseria* heparin vezavni antigen), NadA (Neisserial adhesin A - *Neisseria* adhezin A), fHbp (factor H binding protein - faktor H vezavna beljakovina)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje  
Bela opalescentna tekoča suspenzija.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Bexsero je indicirano za aktivno imunizacijo oseb, starih 2 meseca in več, proti invazivni meningokokni bolezni, ki jo povzroča bakterija *Neisseria meningitidis* skupine B. Pred cepljenjem je treba upoštevati vpliv invazivne bolezni v različnih starostnih skupinah ter variabilnost epidemiologije antigenov za seve skupine B v različnih geografskih področjih. Glejte poglavje 5.1 za informacije o zaščiti pred specifičnimi sevi skupine B.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

## Preglednica 1: Povzetek odmerjanja

Starost ob prvem odmerku	Osnovna imunizacija	Presledki med osnovnimi odmerki	Poživitveni odmerek
dojenčki, od 2 do 5 mesecev <sup>a</sup>	trije odmerki po 0,5 ml	vsaj 1 mesec	da, en odmerek med 12. in 15. mesecem starosti s presledkom vsaj 6 mesecev med osnovnim cepljenjem in poživitvenim odmerkom <sup>b, c</sup>
	dva odmerka po 0,5 ml	vsaj 2 meseca	
dojenčki, od 6 do 11 mesecev	dva odmerka po 0,5 ml	vsaj 2 meseca	da, en odmerek v drugem letu življenja s presledkom vsaj 2 mesecev med osnovnim cepljenjem in poživitvenim odmerkom <sup>c</sup>
otroci, od 12 do 23 mesecev	dva odmerka po 0,5 ml	vsaj 2 meseca	da, en odmerek s presledkom od 12 mesecev do 23 mesecev med osnovnim cepljenjem in poživitvenim odmerkom <sup>c</sup>
otroci, od 2 let do 10 let	dva odmerka po 0,5 ml	vsaj 1 mesec	Skladno z uradnimi priporočili je potrebno razmisliti o poživitvenem odmerku pri posameznikih, ki so izpostavljeni stalnemu tveganju za meningokokno bolezen <sup>d</sup> .
mladostniki (od 11 let) in odrasli*			

<sup>a</sup> Prvega odmerka ne smete dati pred 2. mesecem starosti. Varnost in učinkovitost cepiva Bexsero pri dojenčkih, starih manj kot 8 tednov, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

<sup>b</sup> V primeru zamika poživitvenega odmerka ne smete dati pozneje kot pri 24. mesecih starosti.

<sup>c</sup> Glejte poglavje 5.1. Potreba po nadaljnjih poživitvenih odmerkih in ustrezni čas zanje še nista ugotovljena.

<sup>d</sup> Glejte poglavje 5.1.

\* Za odrasle, starejše od 50 let, ni podatkov.

### Način uporabe

Cepivo se daje z globokim intramuskularnim injiciranjem, pri dojenčkih prednostno v anterolateralno področje stegna, pri starejših prejemnikih pa v področje deltoidne mišice nadlahti.

Pri sočasnem cepljenju z več cepivi morate izbrati ločena mesta injiciranja.

Cepiva ne smete injicirati intravensko, subkutano ali intradermalno in ga ne smete zmešati z drugimi cepivi v isti brizgi.

Za navodila glede ravnanja s cepivom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot pri drugih cepivih je treba dajanje cepiva Bexsero odložiti pri osebah, ki imajo hudo akutno febrilno bolezen. Zaradi manjše okužbe kot je prehlad, pa cepljenja ni potrebno odložiti.

Ne injicirajte intravaskularno.

Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih za injiciranje, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in zdravniški nadzor, ki morata biti v primeru anafilaktične reakcije po injiciranju nemudoma na voljo.

Pri cepljenju se lahko kot psihogeni odziv na vbod igle pojavijo s tesnobo povezane reakcije, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopa), hiperventilacija ali s stresom povezane reakcije (glejte poglavje 4.8). Pomembno je, da so na voljo ukrepi za preprečevanje telesnih poškodb zaradi omedlevice.

Tega cepiva ne smete dajati osebam s trombocitopenijo ali motnjo koagulacije, pri kateri je intramuskularno injiciranje kontraindicirano, razen če pričakovane koristi jasno odtehtajo tveganje uporabe.

Kot druga cepiva tudi cepivo Bexsero ne zagotovi nujno zaščite pri vseh cepljenih osebah. Cepivo Bexsero ne zagotovi nujno zaščite pred vsemi krožečimi sevi meningokokov skupine B (glejte poglavje 5.1).

Kot pri mnogih cepivih, morajo zdravniki upoštevati, da se lahko po cepljenju dojenčkov in otrok (starih do 2 let) pojavi zvišana telesna temperatura. Profilaktično dajanje antipiretikov sočasno s cepljenjem in neposredno po njem lahko zmanjša pojavnost in intenzivnost febrilnih reakcij po cepljenju. Antipiretična zdravila je treba uvesti skladno z lokalnimi priporočili za dojenčke in otroke (starih do 2 let).

Posamezniki z oslabljenim imunskim odzivom, bodisi zaradi uporabe imunosupresivnih zdravil, genetske motnje ali drugih vzrokov, imajo lahko zmanjšan odziv protiteles na aktivno imunizacijo. Na voljo so podatki o imunogenosti pri posameznikih s pomanjkljivostmi komplementa, asplenijo ali nepravilnim delovanjem vranice (glejte poglavje 5.1).

Posamezniki, ki imajo pomanjkanje komplementa (na primer pomanjkanje C3 ali C5) v družini in posamezniki, zdravljeni z zdravili, ki zavirajo aktivacijo terminalnega komplementa (na primer ekulizumab), imajo večje tveganje za invazivne bolezni, ki jih povzroča *Neisseria meningitidis* skupine B, čeprav razvijejo protitelesa po cepljenju s cepivom Bexsero.

Ni podatkov o uporabi cepiva Bexsero pri osebah, starejših od 50 let; o uporabi pri bolnikih s kroničnimi boleznimi pa je na voljo malo podatkov.

Pri dajanju odmerkov po osnovni imunizacijski shemi zelo prezgodaj rojenim dojenčkom (rojenim z  $\leq 28$  tedni gestacijske starosti) in zlasti tistim z nezrelostjo dihal v anamnezi morate upoštevati tveganje pojava apneje in potrebo po spremljanju dihal za 48-72 ur. Ker je v tej skupini dojenčkov korist cepljenja velika, cepljenja ne smete zadržati ali odložiti.

Zaporka konice brizge lahko vsebuje lateks iz naravne gume. Čeprav je tveganje pojava alergijskih reakcij zelo majhno, mora zdravnik pred dajanjem cepiva osebam s preobčutljivostjo na lateks v anamnezi pretehtati razmerje med koristmi in tveganji.

V zgodnjih fazah izdelave se uporablja kanamicin, ki se odstrani v kasnejših fazah izdelave. V primeru prisotnosti kanamicina v končnem cepivu so njegove ravni pod 0,01 mikrogramov na odmerek. Varnost uporabe cepiva Bexsero pri osebah, občutljivih na kanamicin, ni ugotovljena.

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Uporaba z drugimi cepivi

Cepivo Bexsero se lahko daje sočasno s katerim koli od naslednjih cepilnih antigenov v bodisi monovalentnih bodisi kombiniranih cepivih: davica, tetanus, acelularni oslovski kašelj, *Haemophilus influenzae* tipa b, inaktivirani poliomiелitis, hepatitis B, heptavalentni pnevmokokni konjugat, ošpice, mumps, rdečke, norice in meningokokni konjugat skupin A, C, W, Y.

V kliničnih študijah so dokazali, da pri sočasnem dajanju cepiva Bexsero imunski odzivi na sočasno uporabljena rutinska cepiva niso bili spremenjeni, saj stopnje odziva protiteles v primerjavi z uporabo samo rutinskih cepiv niso bile inferiorne. V študijah so se pokazali nedosledni rezultati odziva na inaktiviran poliovirus tipa 2 in pnevmokokni konjugat serotipa 6B ter manjši titri protiteles proti antigenu pertaktinu oslovskega kašlja, vendar ti podatki ne kažejo klinično pomembne interference.

Zaradi povečanega tveganja za pojav zvišane telesne temperature, občutljivosti na mestu injiciranja, spremembe prehranjevalnih navad in razdražljivosti pri sočasnem dajanju cepiva Bexsero z zgoraj navedenimi cepivi, je, kadar je mogoče, potrebno razmisliti o ločenem cepljenju. Profilaktična uporaba paracetamola zmanjša pojavnost in resnost zvišane telesne temperature brez vpliva na imunogenost bodisi cepiva Bexsero bodisi rutinskih cepiv. Učinek drugih antipiretikov (razen paracetamola) na imunski odziv ni bil preučen.

Sočasna uporaba cepiva Bexsero s cepivi, ki zgoraj niso omenjena, ni bila preučena.

Pri sočasnem cepljenju z drugimi cepivi morate za cepivo Bexsero izbrati ločeno mesto injiciranja (glejte poglavje 4.2).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Na voljo je premalo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Tveganje za nosečnice ni znano. Vendar se cepljenja ne sme zadržati v primeru jasnega tveganja izpostavitve okužbi z meningokokom.

V študiji na kunčjih samicah, ki so prejele cepivo Bexsero v odmerku, ki je približno 10-krat večji od človeškega ekvivalenta na osnovi telesne mase, niso ugotovili dokazov toksičnosti za mater ali plod oz. učinkov na brejost, obnašanje matere, plodnost samic ali postnatalni razvoj.

### Dojenje

Podatki o varnosti cepiva pri ženskah in dojenih otrocih niso na voljo. Pred odločitvijo o cepljenju med dojenjem je treba pretehtati razmerje med koristmi in tveganji.

Pri cepljenih brejih kunčjih samicah in njihovih potomcih do 29. dneva laktacije niso opazili neželenih učinkov. Cepivo Bexsero je bilo imunogeno pri brejih živalih, ki so bile cepljene pred laktacijo, in protitelesa so zaznali v potomcih, vendar ravni protiteles v mleku niso določili.

### Plodnost

Ni podatkov o učinkih na plodnost pri človeku.

V študijah na živalih niso odkrili učinkov na plodnost samic.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Cepivo Bexsero nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar lahko nekateri učinki, naštetih v poglavju 4.8 „Neželeni učinki“, začasno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Varnost cepiva Bexsero je bila ocenjena v 17 študijah, vključno z 10 randomiziranimi, kontroliranimi kliničnimi preskušanjmi z 10565 preiskovanci (starimi vsaj 2 meseca), ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Bexsero. Med prejemniki cepiva Bexsero je bilo 6837 dojenčkov in otrok (starih do 2 leti), 1051 otrok (starih od 2 do 10 let) ter 2677 mladostnikov in odraslih oseb. Od preiskovancev, ki so prejeli osnovno shemo odmerkov cepiva Bexsero za dojenčke, jih je 3285 prejelo poživitveni odmerek v drugem letu življenja.

Pri dojenčkih in otrocih (starih do 2 let) so bili najpogostejši lokalni in sistemski neželeni učinki v kliničnih preskušanjih občutljivost in eritem na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura in razdražljivost.

V kliničnih študijah pri dojenčkih, cepljenih v 2., 4. in 6. mesecu starosti, se je zvišana telesna temperatura ( $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) pojavila pri 69 % do 79 % preiskovancev, če je bilo s cepivom Bexsero sočasno dano še rutinsko cepivo (ki je vsebovalo naslednje antigene: heptavalentni pnevmokokni konjugat, davica, tetanus, acelularni oslovski kašelj, hepatitis B, inaktivirani poliomielitis in *Haemophilus influenzae* tipa b) in pri 44 % do 59 % preiskovancev, če je bilo rutinsko cepivo dano samo. Pri dojenčkih, cepljenih s cepivom Bexsero in rutinskimi cepivi, je bila ugotovljena tudi večja pogostnost uporabe antipiretikov. Če je bilo cepivo Bexsero dano samo, je bila pogostnost zvišane telesne temperature podobna kot pri rutinskih cepivih za dojenčke, ki so bila uporabljena med kliničnimi preskušanjmi. Pojav zvišane telesne temperature je sledil predvidljivemu vzorcu, pri čemer je večina primerov izzvenela do naslednjega dne po cepljenju.

Pri mladostnikih in odraslih so bili najpogostejši lokalni in sistemski neželeni učinki bolečina na mestu injiciranja, slabo počutje in glavobol.

Pri nadaljnjih odmerkih sheme cepljenja niso opazili povečanja pojavnosti ali resnosti neželenih učinkov.

##### Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki (po osnovni imunizaciji ali poživitvenem odmerku), ki so jih smatrali vsaj za možno povezane s cepljenjem, so razvrščeni po pogostnosti.

Pogostnosti so opredeljene kot:

Zelo pogosti:	( $\geq 1/10$ )
Pogosti:	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Občasni:	( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )
Redki:	( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )
Zelo redki:	( $< 1/10.000$ )
Neznana:	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Poleg poročil iz kliničnih preskušanj so v seznam vključena tudi spontana poročila o neželenih učinkih cepiva Bexsero po prihodu zdravila na trg. Ker so ti neželeni učinki sporočeni spontano iz populacije neznane velikosti, ni vedno možno zanesljivo oceniti njihove pogostnosti in so zato navedeni z neznanostjo.

## **Dojenčki in otroci (stari do 10 let)**

### Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost: alergijske reakcije (vključno z anafilaktičnimi reakcijami)

### Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: motnje prehranjevanja

### Bolezni živčevja

Zelo pogosti: zaspanost, neobičajno jokanje, glavobol

Občasni: krči (vključno s febrilnimi krči)

Neznana: hipotonično-hiporesponzivne epizode, meningealno draženje (o znakih meningealnega draženja, kot so togost vratu ali fotofobija, so sporadično poročali kmalu po cepljenju. Ti simptomi so bili blage in prehodne narave).

### Žilne bolezni

Občasni: bledica (po poživitvenem odmerku redka)

Redki: Kawasakijev sindrom

### Bolezni prebavil

Zelo pogosti: driska, bruhanje (po poživitvenem odmerku občasno)

### Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: izpuščaj (otroci, stari od 12 do 23 mesecev) (po poživitvenem odmerku občasno)

Pogosti: izpuščaj (dojenčki in otroci, stari od 2 do 10 let)

Občasni: ekcem

Redki: koprivnica

### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo pogosti: artralgijska

### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: zvišana telesna temperatura ( $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), občutljivost mesta injiciranja (vključno s hudo občutljivostjo na mestu injiciranja, ki je opredeljena kot jok ob premiku cepljenega uda), eritem na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, razdražljivost

Občasni: zvišana telesna temperatura ( $\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Neznana pogostnost: reakcije na mestu injiciranja (vključno z obsežno oteklino cepljenega uda, mehurji na mestu injiciranja ali okoli njega in nodulom na mestu injiciranja, ki lahko vztraja več kot en mesec)

## **Mladostniki (stari 11 let in več) in odrasli**

### Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost: alergijske reakcije (vključno z anafilaktičnimi reakcijami)

### Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Neznana pogostnost: sinkopa ali vazovagalni odzivi na injiciranje, meningealno draženje (o znakih meningealnega draženja, kot so togost vratu ali fotofobija, so sporadično poročali kmalu po cepljenju. Ti simptomi so bili blage in prehodne narave).

### Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea

### Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: izpuščaj

## Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo pogosti: mialgija, artralgija

### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: bolečina na mestu injiciranja (vključno s hudo bolečino na mestu injiciranja, ki je opredeljena kot nezmožnost opravljanja običajnih dnevnih dejavnosti), oteklina na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, slabo počutje

Neznana pogostnost: zvišana telesna temperatura, reakcije na mestu injiciranja (vključno z obsežno oteklino cepljenega uda, mehurji na mestu injiciranja ali okoli njega in nodulom na mestu injiciranja, ki lahko vztraja več kot en mesec)

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem je malo. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo spremljanje življenjskih funkcij in po potrebi simptomatsko zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: cepiva proti meningokokom, oznaka ATC: J07AH09

#### Mehanizem delovanja

Imunizacija s cepivom Bexsero je namenjena stimulaciji tvorbe baktericidnih protiteles, ki prepoznajajo cepilne antigene NHBA, NadA, fHbp in PorA P1.4 (imunsko prevladujoči antigen prisoten v OMV komponenti) in za katere se pričakuje zaščitna vloga pred invazivno meningokokno boleznijo. Ker se ti antigeni spremenljivo izražajo s strani različnih sevov, so meningokoki, ki jih izražajo v zadostnih količinah, dovzetni za uničenje s pomočjo protiteles, ki jih izzove cepivo. Sistem tipiziranja meningokoknih antigenov (MATS - *Meningococcal Antigen Typing System*) je bil razvit za določitev povezave med antigenskimi profili različnih sevov meningokokov skupine B in uničenjem sevov v testu baktericidnosti seruma s človeškim komplementom (hSBA). Pregled približno 1.000 različnih izolatov invazivnih meningokokov skupine B, zbranih v letih od 2007 do 2008 v 5 evropskih državah, je pokazal, da ima (odvisno od države izvora) med 73 % do 87 % izolatov meningokokov skupine B ustrezen MATS antigeni profil, ki ga pokriva cepivo. Skupno 78 % (95-odstotni interval zaupanja: 63-90 %) od približno 1.000 sevov so bili potencialno občutljivi na protitelesa, ki so nastala zaradi cepiva.

#### Klinična učinkovitost

Učinkovitost cepiva Bexsero ni bila ovrednotena v kliničnih preskušanjih. Učinkovitost cepiva je bila izpeljana z dokazom indukcije odziva serumskih baktericidnih protiteles na posamezne antigene cepiva (glejte podpoglavje Imunogenost).

#### Imunogenost

Odzivi serumskih baktericidnih protiteles na antigene cepiva NadA, fHbp, NHBA in PorA P1.4 so ocenili s pomočjo kompleta štirih referenčnih sevov meningokokov skupine B. Baktericidna protitelesa proti tem sevom so izmerili s testom baktericidnosti seruma s človeškim serumom kot virom komplementa (hSBA). Podatki referenčnega seva za NHBA niso na voljo za vse sheme cepljenja.



Večina primarnih študij imunogenosti je bila opravljenih v obliki randomiziranih, kontroliranih, multicentričnih kliničnih preskušanj. Imunogenost so ocenjevali pri dojenčkih, otrocih, mladostnikih in odraslih.

### Imunogenost pri dojenčkih in otrocih

V študijah pri dojenčkih so udeleženci prejeli tri odmerke cepiva Bexsero bodisi pri starosti 2, 4 in 6 mesecev bodisi pri starosti 2, 3 in 4 mesece ter poživitveni odmerek v drugem letu življenja od 12. meseca starosti naprej. Serume so odvzeli pred cepljenjem, en mesec po tretjem cepljenju (glejte preglednico 2) in en mesec po poživitvenem cepljenju (glejte preglednico 3). V podaljšani študiji so perzistenco imunskega odziva ocenjevali eno leto po poživitvenem odmerku (glejte preglednico 3). Imunogenost po dveh ali treh odmerkih, ki jim je sledil poživitveni odmerek, so pri dojenčkih, starih 2 do 5 mesecev, ocenjevali v drugi klinični študiji. Imunogenost po dveh odmerkih so ugotavljali še v drugi študiji pri dojenčkih, ki so bili ob vključitvi stari od 6 do 8 mesecev (glejte preglednico 4). Tudi prej necepljeni otroci so prejeli dva odmerka v drugem letu življenja, perzistenco protiteles pa so izmerili eno leto po drugem odmerku (glejte preglednico 4).

### Imunogenost pri dojenčkih, starih od 2 do 5 mesecev

#### *Zaporedje cepljenja s tremi odmerki, ki mu sledi poživitveni odmerek*

V preglednici 2 so povzeti rezultati imunogenosti en mesec po treh odmerkih cepiva Bexsero, danih v starosti 2, 3, 4 oz. 2, 4, 6 mesecev. En mesec po tretjem cepljenju je bil odziv baktericidnih protiteles proti referenčnim sevom meningokokov velik proti antigenom fHbp, NadA in PorA P1.4 v obeh shemah cepljenja s cepivom Bexsero. Baktericidni odzivi proti antigenu NHBA so bili veliki tudi pri dojenčkih, cepljenih v shemi 2, 4, 6 mesecev, vendar izgleda, da je ta antigen manj imunogen v shemi 2, 3, 4 mesecev. Klinične posledice zmanjšane imunogenosti antigena NHBA v tej shemi niso znane.

**Preglednica 2. Odziv serumskih baktericidnih protiteles 1 mesec po tretjem odmerku cepiva Bexsero, danega v starosti 2, 3, 4 ali 2, 4, 6 mesecev**

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

\* % seropozitivnih = odstotek preiskovancev, ki je doseglo rezultat hSBA  $\geq$  1:5.

\*\* GST = geometrična sredina titrov.

V preglednici 3 so povzeti podatki o perzistenci protiteles 8 mesecev po cepljenju s cepivom Bexsero v starosti 2, 3 in 4 mesecev in 6 mesecev po cepljenju s cepivom Bexsero v starosti 2, 4 in 6 mesecev (časovna točka pred poživitvenim odmerkom) ter podatki poživitvenega odmerka po četrtem odmerku

cepiva Bexsero, danem v starosti 12 mesecev. V preglednici 3 so prikazani tudi podatki o perzistenci imunskega odziva eno leto po poživitvenem odmerku.

**Preglednica 3: Odziv serumskih baktericidnih protiteles po poživitvenem odmerku v starosti 12 mesecev po osnovnem cepljenju v starosti 2, 3 in 4 mesecev ali 2, 4 in 6 mesecev, ter perzistenca baktericidnih protiteles eno leto po poživitvenem odmerku**

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

\* časovna točka pred poživitvenim odmerkom predstavlja perzistenco baktericidnih protiteles 8 mesecev po cepljenju s cepivom Bexsero v starosti 2, 3 in 4 mesecev ter 6 mesecev po cepljenju s cepivom Bexsero v starosti 2, 4 in 6 mesecev.

\*\* % seropozitivnih = odstotek preiskovancev, ki je doseglo rezultat hSBA  $\geq$  1:5.

\*\*\* GST = geometrična sredina titrov.

V dodatni študiji pri otrocih, starih 4 leta, ki so kot dojenčki prejeli celotno osnovno in poživitveno shemo, so opazili padec titra protiteles proti antigenoma PorA P1.4 in fHbp (pri 9–10 % oziroma 12–20 % preiskovancev z rezultatom hSBA  $\geq$  1:5). V isti študiji je odziv na naslednji odmerek kazal na imunski spomin, saj je po naslednjem cepljenju 81–95 % preiskovancev doseglo rezultat hSBA  $\geq$  1:5 za

antigen Por P1.4 in 97–100 % za antigen fHbp. Klinični pomen tega opažanja in potreba po nadaljnjih pozitivitvenih odmerkih za vzdrževanje dolgotrajnejše zaščitne imunosti še nista bila ugotovljena.

#### *Zaporedje cepljenja z dvema odmerkoma, ki mu sledi pozitivitveni odmerek*

Imunogenost po dveh odmerkih osnovnega cepljenja (pri 3 mesecih in pol in pri 5 mesecih starosti) ali treh odmerkih osnovnega cepljenja (pri 2 mesecih in pol, pri 3 mesecih in pol in pri 5 mesecih starosti) s cepivom Bexsero, ki jim sledi pozitivitveni odmerek, so pri dojenčkih, ki so s cepljenjem začeli med 2. in 5. mesecem starosti, ocenjevali v dodatni klinični študiji faze 3. Delež seropozitivnih preiskovancev (t.j. dosežen hSBA vsaj 1:4) je bil v razponu od 44 % do 100 % en mesec po drugem odmerku in od 55 % do 100 % en mesec po tretjem odmerku. En mesec po pozitivitvenem odmerku, ki je bil dan 6 mesecev po zadnjem odmerku, so bili deleži seropozitivnih preiskovancev od 87 % do 100 % za razpored z dvema odmerkoma in od 83 % do 100 % za razpored s tremi odmerki.

Vztrajanje protiteles so ocenili v podaljšani študiji pri otrocih v starosti od 3 do 4 let. Delež seropozitivnih preiskovancev je bil po 2 do 3 letih primerljiv med preiskovanci, cepljenimi z dvema odmerkoma cepiva Bexsero in pozitivitvenim odmerkom (razpon: od 35 % do 91 %), in preiskovanci, cepljenimi s tremi odmerki cepiva Bexsero in pozitivitvenim odmerkom (razpon: od 36 % do 84 %). V isti študiji je odziv na dodaten odmerek, uporabljen 2 do 3 leta po pozitivitvenem odmerku, pokazal imunološki spomin, ki se je izrazil z močnim odzivom proti vsem antigenom cepiva Bexsero, in sicer od 81 % do 100 % med prvimi in od 70 % do 99 % med drugimi. Ta opažanja kažejo ustreznost primarnega cepljenja v obdobju dojenčka tako z dvema kot s tremi odmerki cepiva Bexsero, ki jim(a) sledi pozitivitveni odmerek.

#### Imunogenost pri dojenčkih, starih od 6 do 11 mesecev in otrocih od 12 do 23 mesecev

Imunogenost po dveh odmerkih, danih otrokom, starih od 6 do 23 mesecev, s presledkom dveh mesecev, so ugotavljali v dveh študijah, katerih rezultati so povzeti v preglednici 4. Po zaporednem cepljenju z dvema odmerkoma so bile stopnje serološkega odziva in vrednosti GST pri hSBA proti vsem antigenom cepiva visoke in podobne pri dojenčkih, starih od 6 do 8 mesecev in otrocih, starih 13-15 mesecev. V preglednici 4 so povzeti tudi podatki o perzistenci protiteles eno leto po dveh odmerkih pri starosti 13 in 15 mesecev.

**Preglednica 4: Odziv serumskih baktericidnih protiteles po cepljenju s cepivom Bexsero v starosti 6 in 8 mesecev ali 13 in 15 mesecev, ter perzistenca baktericidnih protiteles eno leto po dveh odmerkih, danih v starosti 13 in 15 mesecev**

Antigen		Starostni razpon	
		starost od 6 do 11 mesecev	starost od 12 do 23 mesecev
		Starost pri cepljenju	
		pri 6, 8 mesecih	pri 13, 15 mesecih
fHbp	<u>1 mesec po 2. odmerku</u> % seropozitivnih* (95 % IZ) hSBA GST** (95 % IZ)	N=23 100 % (85-100) 250 (173-361)	N=163 100 % (98-100) 271 (237-310)
	<u>12 mesecev po 2. odmerku</u> % seropozitivnih (95 % IZ) hSBA GST (95 % IZ)	-	N=68 74 % (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	<u>1 mesec po 2. odmerku</u> % seropozitivnih (95 % IZ) hSBA GST (95 % IZ)	N=23 100 % (85-100) 534 (395-721)	N=164 100 % (98-100) 599 (520-690)
	<u>12 mesecev po 2. odmerku</u> % seropozitivnih (95 % IZ) hSBA GST (95 % IZ)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	<u>1 mesec po 2. odmerku</u> % seropozitivnih (95 % IZ) hSBA GST (95 % IZ)	N=22 95 % (77-100) 27 (21-36)	N=164 100 % (98-100) 43 (38-49)
	<u>12 mesecev po 2. odmerku</u> % seropozitivnih (95 % IZ) hSBA GST (95 % IZ)	-	N=68 18 % (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	<u>1 mesec po 2. odmerku</u> % seropozitivnih (95 % IZ) hSBA GST (95 % IZ)	-	N=46 63 % (48-77) 11 (7,07-16)
	<u>12 mesecev po 2. odmerku</u> % seropozitivnih (95 % IZ) hSBA GST (95 % IZ)	-	N=65 38 % (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

\* % seropozitivnih = odstotek preiskovancev, ki je doseglo rezultat hSBA  $\geq$  1:4 (v razponu od 6 do 11 mesecev starosti) oz. hSBA  $\geq$  1:5 (v razponu od 12 do 23 mesecev).

\*\* GST = geometrična sredina titrov.

#### Imunogenost pri otrocih, starih od 2 do 10 let

Imunogenost po dveh odmerkih cepiva Bexsero, uporabljenih v presledku enega ali dveh mesecev pri otrocih, starih od 2 do 10 let, so ocenjevali v uvodni klinični študiji faze 3 in njenem podaljšanju. V uvodni študiji, katere rezultati so povzeti v preglednici 5, so preiskovanci prejeli dva odmerka cepiva Bexsero v presledku dveh mesecev. Stopnje serološkega odziva in geometrični srednji titri hSBA so bili po shemi z dvema odmerkoma pri otrocih visoki proti vsem antigenom v cepivu (preglednica 5).

**Preglednica 5: Odziv serumskih baktericidnih protiteles 1 mesec po cepljenju otrok starih 2-10 let z drugim odmerkom cepiva Bexsero po shemi 0, 2**

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

\* % seropozitivnih = odstotek preiskovancev, ki so dosegli hSBA  $\geq$  1:4 (proti referenčnim sevom za antigene fHbp, NadA, PorA P1.4) in hSBA  $\geq$  1:5 (proti referenčnemu sevu za antigen NHBA).

\*\* GMT = geometrična sredina titrov.

V podaljšani študiji, v kateri so dva odmerka cepiva Bexsero necepljenim otrokom dali v razmaku enega meseca, je bil visok delež preiskovancev seropozitiven en mesec po drugem odmerku. Ocenjevali so tudi zgodnji imunski odziv po prvem odmerku. Delež seropozitivnih preiskovancev (t.j. dosežen hSBA vsaj 1:4) je bil za seve v razponu od 46 % do 95 % en mesec po prvem odmerku in od 69 % do 100 % en mesec po drugem odmerku (preglednica 6).

**Preglednica 6: Odzivi serumskih baktericidnih protiteles 1 mesec po cepljenju otrok, starih 2-10 let z drugim odmerkom cepiva Bexsero po shemi 0, 1 mesec**

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

\* % seropozitivnih = odstotek preiskovancev, ki so dosegli hSBA  $\geq$  1:4 (proti referenčnim sevom za antigene fHbp, NadA, PorA P1.4) in hSBA  $\geq$  1:5 (proti referenčnemu sevu za antigen NHBA).

\*\* GMT = geometrična sredina titrov.

Ista podaljšana študija je ocenila tudi vztrajanje protiteles in odziv na poživitveni odmerek pri otrocih, ki so prejeli primarno zaporedje z dvema odmerkoma v starosti od 2 do 5 let ali od 6 do 10 let. Po 24 do 36 mesecih so se odstotki seropozitivnih preiskovancev (tj. tistih, ki so dosegli hSBA vsaj 1:4) zmanjšali in so segali za vse seve od 21 do 74 % pri otrocih v starosti od 4 do 7 let in od 47 do 86 % pri otrocih v starosti od 8 do 12 let. Odziv na poživitveni odmerek, uporabljen od 24 do 36 mesecev po primarnem zaporedju, je pokazal imunološki spomin, saj so odstotki seropozitivnih preiskovancev za vse seve segali od 93 do 100 % pri otrocih v starosti od 4 do 7 let in od 96 do 100 % pri otrocih v starosti od 8 do 12 let.

#### Imunogenost pri mladostnikih (starih več kot 11 let) in odraslih

Mladostniki so prejeli dva odmerka cepiva Bexsero z eno-, dvo- ali šestmesečnim presledkom med odmerkoma. Podatki so povzeti v preglednicah 7 in 8.

V študijah pri odraslih so podatki pridobljeni po dveh odmerkih cepiva Bexsero z eno- ali dvomesečnim presledkom med odmerkoma (glejte preglednico 9).

Shema cepljenja z dvema odmerkoma in eno- ali dvomesečnim presledkom je pokazala podobne imunske odzive v obeh študijah pri odraslih in mladostnikih. Podobni odzivi so bili opaženi tudi pri mladostnikih, ki so prejeli dva odmerka cepiva Bexsero s šestmesečnim presledkom.

**Preglednica 7: Odziv serumskih baktericidnih protiteles pri mladostnikih en mesec po dveh odmerkih cepiva Bexsero, danima z različnima shemama, in obstojnost baktericidnih protiteles 18 do 23 mesecev po drugem odmerku**

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

\* % seropozitivnih = odstotek preiskovancev, ki je doseglo rezultat hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* GST = geometrična sredina titrov.

V študiji pri mladostnikih so baktericidne odzive po dveh odmerkih cepiva Bexsero stratificirali po izhodiščnem rezultatu hSBA manj od 1:4 ali enako ali več od 1:4. V preglednici 8 so povzete stopnje serološkega odziva in odstotki preiskovancev, ki jim je titer hSBA od izhodišča do enega meseca po drugem odmerku cepiva Bexsero porasel za vsaj 4-krat. Po cepljenju s cepivom Bexsero je bil velik delež preiskovancev seropozitiven in je dosegel 4-kratni porast titrov hSBA neodvisno od statusa pred cepljenjem.



**Preglednica 8: Odstotki mladostnikov s serološkim odzivom in vsaj 4-kratnim porastom baktericidnih titrov en mesec po dveh odmerkih cepiva Bexsero, danima z različnima shemama – stratificirano po titrih pred cepljenjem**

Antigen			Pri 0, 1 mesecu	Pri 0, 2 meseci h	Pri 0, 6 meseci h
<b>fHbp</b>	% seropozitivnih* po 2. odmerku (95 % IZ)	titer pred cepljenjem < 1:4	N=369 100 % (98–100)	N=179 100 % (98–100)	N=55 100 % (94–100)
		titer pred cepljenjem ≥ 1:4	N=269 100 % (99–100)	N=140 100 % (97–100)	N=31 100 % (89–100)
	% s 4-kratnim porastom po 2. odmerku (95 % IZ)	titer pred cepljenjem < 1:4	N=369 100 % (98–100)	N=179 100 % (98–100)	N=55 100 % (94–100)
		titer pred cepljenjem ≥ 1:4	N=268 90 % (86–93)	N=140 86 % (80–92)	N=31 90 % (74–98)
<b>NadA</b>	% seropozitivnih po 2. odmerku (95 % IZ)	titer pred cepljenjem < 1:4	N=427 100 % (99–100)	N=211 99 % (97–100)	N=64 98 % (92–100)
		titer pred cepljenjem ≥ 1:4	N=212 100 % (98–100)	N=109 100 % (97–100)	N=22 100 % (85–100)
	% s 4-kratnim porastom po 2. odmerku (95 % IZ)	titer pred cepljenjem < 1:4	N=426 99 % (98–100)	N=211 99 % (97–100)	N=64 98 % (92–100)
		titer pred cepljenjem ≥ 1:4	N=212 96 % (93–98)	N=109 95 % (90–98)	N=22 95 % (77–100)
<b>PorA P1.4</b>	% seropozitivnih po 2. odmerku (95 % IZ)	titer pred cepljenjem < 1:4	N=427 100 % (98–100)	N=208 100 % (98–100)	N=64 100 % (94–100)
		titer pred cepljenjem ≥ 1:4	N=212 100 % (98–100)	N=111 100 % (97–100)	N=22 100 % (85–100)
	% s 4-kratnim porastom po 2. odmerku (95 % IZ)	titer pred cepljenjem < 1:4	N=426 99 % (98–100)	N=208 100 % (98–100)	N=64 100 % (94–100)
		titer pred cepljenjem ≥ 1:4	N=211 81 % (75–86)	N=111 77 % (68–84)	N=22 82 % (60–95)
<b>NHBA</b>	% seropozitivnih po 2. odmerku (95 % IZ)	titer pred cepljenjem < 1:4	N=2 100 % (16–100)	N=9 100 % (66–100)	-
		titer pred cepljenjem ≥ 1:4	N=44 100 % (92–100)	N=37 100 % (91–100)	-
	% s 4-kratnim porastom po 2. odmerku (95 % IZ)	titer pred cepljenjem < 1:4	N=2 100 % (16–100)	N=9 89 % (52–100)	-
		titer pred cepljenjem ≥ 1:4	N=44 30 % (17–45)	N=37 19 % (8–35)	-

\* % seropozitivnih = odstotek preiskovancev, ki je doseglo rezultat hSBA ≥ 1:4.

Podatki o vztrajanju protiteles za študijo pri mladostnikih so bili zbrani v podaljšani študiji 3. faze. Približno 7,5 leta po primarnem zaporedju z dvema odmerkoma so se odstotki preiskovancev s hSBA ≥ 1:4 zmanjšali in so segali za vse seve od 29 do 84 %. Odziv na poživitveni odmerek, uporabljen 7,5 leta po primarnem zaporedju, je pokazal imunološki spomin, saj so odstotki seropozitivnih preiskovancev, ki so dosegli hSBA ≥ 1:4 za vse seve segali od 93 do 100 %.

Ista študija je ocenila tudi podatke o vztrajanju protiteles iz dodatne uvodne študije 3. faze pri mladostnikih. Približno 4 leta po primarnem zaporedju z dvema odmerkoma so se odstotki preiskovancev s hSBA ≥ 1:5 na splošno zmanjšali od razpona od 68 do 100 % za vse seve po drugem

odmerku do razpona od 9 do 84 % za vse seve. Odziv na poživitveni odmerek, uporabljen 4 leta po primarnem zaporedju, je pokazal imunološki spomin, saj so odstotki preiskovancev s hSBA  $\geq$  1:5 za vse seve segali od 92 do 100 %.

**Preglednica 9: Odziv serumskih baktericidnih protiteles pri odraslih po dveh odmerkih cepiva Bexsero, danih z različnima shemama**

Antigen		Pri 0, 1 mesecu	Pri 0, 2 mesecih
fHbp	1 mesec po 2. odmerku	N=28	N=46
	% seropozitivnih* (95 % IZ)	100 % (88–100)	100 % (92–100)
	hSBA GST** (95 % IZ)	100 (75–133)	93 (71–121)
NadA	1 mesec po 2. odmerku	N=28	N=46
	% seropozitivnih* (95 % IZ)	100 % (88–100)	100 % (92–100)
	hSBA GST (95 % IZ)	566 (338–948)	144 (108–193)
PorA P1.4	1 mesec po 2. odmerku	N=28	N=46
	% seropozitivnih* (95 % IZ)	96 % (82–100)	91 % (79–98)
	hSBA GST (95 % IZ)	47 (30–75)	32 (21–48)

\* % seropozitivnih = odstotek preiskovancev, ki so dosegli rezultat hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* GST = geometrična sredina titrov.

Serumski baktericidni odziv na antigen NHBA ni bil ovrednoten.

Imunogenost pri posebnih populacijah

*Otroci in mladostniki s pomanjkljivostmi komplementa, asplenijo ali nepravilnim delovanjem vranice*

V klinični študiji 3. faze so bili vključeni otroci in mladostniki, stari od 2 do 17 let, s pomanjkljivostmi komplementa (40), asplenijo ali nepravilnim delovanjem vranice (107) ter zdravi posamezniki iste starostne skupine (85). Preiskovanci so prejeli dva odmerka cepiva Bexsero s presledkom dveh mesecev. En mesec po cepljenju z 2 odmerkoma je bil odstotek preiskovancev z rezultatom hSBA  $\geq$  1:5 pri posameznikih s pomanjkljivostmi komplementa 87 % za antigen fHbp, 95 % za antigen NadA, 68 % za antigen PorA P1.4 in 73 % za antigen NHBA; pri posameznikih z asplenijo ali nepravilnim delovanjem vranice pa 97 % za antigen fHbp, 100 % za antigen NadA, 86 % za antigen PorA P1.4 in 94 % za antigen NHBA, kar kaže na imunski odziv pri teh imunsko kompromitiranih osebah. Odstotek zdravih oseb z rezultatom hSBA  $\geq$  1:5 je bil 98 % za antigen fHbp, 99 % za antigen NadA, 83 % za antigen PorA P1.4 in 99 % za antigena NHBA.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom Bexsero za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje meningokokne bolezni, ki jo povzroča bakterija *Neisseria meningitidis* skupine B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Vpliv cepljenja na incidenco bolezni

V Združenem kraljestvu so cepivo Bexsero uvedli v nacionalni program cepljenja septembra 2015. Uporabili so zaporedje cepljenja z dvema odmerkoma pri dojenčkih (pri 2 in 4 mesecih starosti), ki jima sledi poživitveni odmerek (pri 12 mesecih starosti). V tem okviru je Public Health England izvedel 3-letno opazovalno študijo na nacionalnem nivoju, ki je zajemala celotno kohorto rojenih otrok.

Po treh letih programa so pri dojenčkih, ki se jih lahko cepi, neodvisno od cepilnega statusa dojenčka ali predvidene pokritosti sevov meningokokne skupine B, opazili statistično značilno znižanje primerov invazivne meningokokne bolezni, ki jo povzroča *Neisseria meningitidis* skupine B, za 75 % [Razmerje incidenčnih stopenj 0,25 (95 % IZ: 0,19; 0,36)].

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

# **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
histidin  
saharoza  
voda za injekcije

Adsorbent je naveden v poglavju 2.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z zamaškom na batu (bromobutilna guma tipa I) in zaščitno zaporko konice (guma tipa I ali tipa II) z ali brez igle.

Velikosti pakiranja po 1 ali 10 injekcijskih brizg. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Pri shranjevanju lahko v napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje suspenzijo, nastane tanka belkasta usedlina.

Pred uporabo je treba napolnjeno injekcijsko brizgo dobro pretresti, da nastane homogena suspenzija.

Cepivo je treba pred uporabo pregledati s prostim očesom za prisotnost delcev in spremembo barve. V primeru prisotnosti tujih delcev in/ali če opazite spremembo izgleda, cepiva ne uporabite. Če sta v pakiranju igli različnih dolžin, izberite iglo, ki je primerna za intramuskularno dajanje.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. januar 2013  
Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca bioloških učinkovin (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Avstrija

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine (OMV):

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

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije**

V skladu s 114. členom Direktive 2001/83/ES, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila,
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ZUNANJA ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

Bexsero suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
cepivo proti meningokokom skupine B (rekombinantno, komponentno, adsorbirano)

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Odmerek (0,5 ml) vsebuje:

rekombinantne fuzijske NHBA/NadA/fuzijske fHbp beljakovine iz <i>Neisseria meningitidis</i> skupine B	50/50/50 mikrogramov
vezikli zunanje membrane (OMV) iz <i>Neisseria meningitidis</i> skupine B sev NZ98/254, izmerjeno kot količina skupnih beljakovin, ki vsebuje PorA P1.4	25 mikrogramov

Adsorbirano na aluminijev hidroksid (0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, histidin, saharoza, voda za injicije.

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje (0,5 ml)

1 napolnjena injekcijska brizga, ki vsebuje 0,5 ml suspenzije, z iglami  
1 napolnjena injekcijska brizga, ki vsebuje 0,5 ml suspenzije, brez igel

10 napolnjenih injekcijskih brizg, vsaka vsebuje po 0,5 ml suspenzije, z iglami  
10 napolnjenih injekcijskih brizg, vsaka vsebuje po 0,5 ml suspenzije, brez igel

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za intramuskularno uporabo.

Pred uporabo dobro pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/12/812/001

EU/1/12/812/002

EU/1/12/812/003

EU/1/12/812/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH  
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Bexsero suspenzija za injiciranje  
cepivo proti meningokokom B  
i.m. uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 odmerek (0,5 ml)

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### **Bexsero suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi** cepivo proti meningokokom skupine B (rekombinantno, komponentno, adsorbirano)

**Preden vi ali vaš otrok prejmete to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke za vas in vašega otroka!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Cepivo je bilo predpisano vam osebno ali vašemu otroku.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je cepivo Bexsero in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli cepivo Bexsero
3. Kako uporabljati cepivo Bexsero
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Bexsero
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je cepivo BEXSERO in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Bexsero je cepivo proti meningokokom skupine B.

Cepivo Bexsero vsebuje štiri različne sestavine iz površine bakterije *Neisseria meningitidis* skupine B.

Cepivo Bexsero se daje osebam, starim 2 meseca ali več, za zaščito pred boleznijo, ki jo povzroča bakterija *Neisseria meningitidis* skupine B. Ta bakterija lahko povzroči hude in včasih smrtno nevarne okužbe, kot sta meningitis (vnetje ovojnic možganov in hrbtenjače) in sepsa (okužba krvi).

Cepivo deluje s specifičnim spodbujanjem naravnega telesnega obrambnega sistema cepljene osebe. To privede do zaščite pred boleznijo.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli cepivo BEXSERO**

#### **NE uporabljajte cepiva Bexsero**

- če ste vi ali vaš otrok alergični na učinkovine ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6).

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Preden vi ali vaš otrok prejmete cepivo Bexsero, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate vi ali vaš otrok hudo okužbo z visoko telesno temperaturo. V tem primeru bodo cepljenje odložili. Cepljenja ni potrebno odložiti zaradi manjše okužbe kot je prehlad, vendar se najprej posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- če imate vi ali vaš otrok hemofilijo ali drugo težavo, ki preprečuje pravilno strjevanje krvi, na primer zdravljenje z zdravili za redčenje krvi (antikoagulant). Najprej se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- če vi ali vaš otrok prejmete zdravila, ki blokirajo del imunskega sistema, imenovan aktivacija komplementa, na primer ekulizumab. Tudi če ste bili, je bil vaš otrok cepljen s cepivom

Bexsero, imate, ima vaš otrok še vedno večje tveganje za bolezen, ki jo povzročajo bakterije *Neisseria meningitidis* skupine B.

- če je bil vaš otrok rojen prezgodaj (pred ali v 28. tednu nosečnosti), še posebej, če je imel težave z dihanjem. Prenehanje dihanja ali nepravilno dihanje za kratek čas je lahko pogostejše v prvih treh dneh po cepljenju prezgodaj rojenih otrok; morda jih bo potrebno posebno spremljati.
- če imate vi ali vaš otrok alergijo na antibiotik kanamicin. Če je kanamicin prisoten, je njegova raven v cepivu majhna. Če imate vi ali vaš otrok alergijo na kanamicin, se najprej posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Kot odziv na vbod z iglo se lahko pojavijo omedlevica, omotica ali druge s stresom povezane reakcije. Zdravnika ali medicinsko sestro obvestite, če ste takšno reakcijo že kdaj imeli.

Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro, če imate vi ali vaš otrok alergijo na lateks. Zaporaka konice brizge lahko vsebuje lateks iz naravne gume. Tveganje pojava alergijske reakcije je zelo majhno, vendar morata zdravnik ali medicinska sestra vedeti za vašo alergijo, ko se odločata, ali boste vi ali vaš otrok prejeli cepivo Bexsero.

Ni podatkov o uporabi cepiva Bexsero pri odraslih, starejših od 50 let. Na voljo je malo podatkov o uporabi cepiva Bexsero pri bolnikih s kroničnimi boleznimi ali z oslABLjeno imunostjo. Če ste vi ali vaš otrok imunsko oslABELI (npr. zaradi uporabe imunosupresivnih zdravil, okužbe z virusom HIV ali dednih okvar naravnega telesnega obrambnega sistema), je možno, da bo učinkovitost cepiva Bexsero zmanjšana.

Kot pri drugih cepivih tudi cepivo Bexsero morda ne zaščiti vseh cepljenih oseb.

### **Druga zdravila in cepivo Bexsero**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo ali ste pred kratkim prejeli katero koli drugo cepivo.

Cepivo Bexsero se lahko daje sočasno s katero koli od naslednjih sestavin cepiv: davica, tetanus, oslovski kašelj (pertusis), *Haemophilus influenzae* tipa b, poliomielitisa, hepatitis B, pnevmokok, ošpice, mumps, rdečke, norice in meningokok skupin A, C, W, Y. Za več informacij se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Pri sočasnem cepljenju z drugimi cepivi je treba cepivo Bexsero injicirati na ločena mesta.

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta morda naročila, da svojemu otroku date zdravilo proti zvišani telesni temperaturi pred cepljenjem s cepivom Bexsero in po njem. S tem boste zmanjšali nekatere neželene učinke cepiva Bexsero.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete cepivo Bexsero. Zdravnik vam bo morda kljub temu priporočil cepljenje s cepivom Bexsero, če pri vas obstaja tveganje za izpostavljenost meningokokni okužbi.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Cepivo Bexsero nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar lahko nekateri učinki, naštetih v poglavju 4 „Možni neželeni učinki“, začasno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### **Cepivo Bexsero vsebuje natrijev klorid**

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.



### **3. Kako uporabljati cepivo BEXSERO**

Cepivo Bexsero (0,5 ml) bo vam ali vašemu otroku dal zdravnik ali medicinska sestra. Injicira se v mišico, ponavadi v stegno pri dojenčkih ali nadlaket pri otrocih, mladostnikih in odraslih.

Pomembno je, da upoštevate navodila zdravnika ali medicinske sestre in da vi oz. vaš otrok prejmete vse odmerke.

#### **Dojenčki, ki so ob prvem odmerku stari 2 do 5 mesecev**

Vaš otrok mora prejeti osnovno cepljenje dveh ali treh injekcij cepiva, katerim sledi še dodatna injekcija (poživitveni odmerek).

- Prve injekcije se ne sme dati pred 2 mesecema starosti.
- Če so dani trije osnovni odmerki, mora biti presledek med odmerki vsaj 1 mesec.
- Če sta dana dva osnovna odmerka, mora biti presledek med odmerki vsaj 2 meseca.
- Poživitveni odmerek se daje med 12. in 15. mesecem starosti, v presledku vsaj 6 mesecev od zadnje injekcije osnovnega cepljenja. V primeru zamika otrok poživitvenega odmerka ne sme prejeti pozneje kot pri 24 mesecih starosti.

#### **Dojenčki, ki so ob prvem odmerku stari od 6 do 11 mesecev**

Dojenčki, stari od 6 do 11 mesecev, morajo prejeti dve injekciji cepiva, ki jima sledi še dodatna injekcija (poživitveni odmerek).

- Presledek med injekcijama mora biti vsaj 2 meseca.
- Poživitveni odmerek se daje v drugem letu življenja s presledkom vsaj 2 mesecev po drugi injekciji.

#### **Otroci, ki so ob prvem odmerku stari od 12 do 23 mesecev**

Otroci, stari od 12 mesecev do 23 mesecev, morajo prejeti dve injekciji cepiva, ki jima sledi še dodatna injekcija (poživitveni odmerek).

- Presledek med injekcijama mora biti vsaj 2 meseca.
- Poživitveni odmerek se daje od 12 do 23 mesecev po drugi injekciji.

#### **Otroci, ki so ob prvem odmerku stari od 2 let do 10 let**

Otroci, stari od 2 let do 10 let, morajo prejeti dve injekciji cepiva.

- Presledek med injekcijama mora biti vsaj 1 mesec.
- Vaš otrok bo morda prejel dodatni odmerek (poživitveni odmerek).

#### **Mladostniki in odrasli, ki so ob prvem odmerku stari 11 let in več**

Mladostniki (stari 11 let in več) in odrasli morajo prejeti dve injekciji cepiva.

- Presledek med injekcijama mora biti vsaj 1 mesec.
- Morda boste prejeli dodatni odmerek (poživitveni odmerek).

#### **Odrasli, starejši od 50 let**

Za odrasle, starejše od 50 let, ni podatkov. Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro, ali je cepljenje s cepivom Bexsero koristno za vas.

Če imate dodatna vprašanja o cepivu Bexsero, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa cepiva ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh uporabnikih.

Če cepivo Bexsero prejmete vi ali vaš otrok, so zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb), ki se lahko pojavijo pri vas ali vašem otroku (poročani v vseh starostnih skupinah):

- bolečina/občutljivost na mestu injiciranja, pordelost kože na mestu injiciranja, oteklina v koži na mestu injiciranja, zatrdlina v koži na mestu injiciranja.

Po cepljenju se lahko pojavijo tudi naslednji neželeni učinki.

### **Dojenčki in otroci (do 10 let starosti)**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 cepljenih oseb)

- zvišana telesna temperatura ( $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ )
- izguba apetita
- občutljivost na mestu injiciranja (vključno s hudo občutljivostjo mesta injiciranja, ki privede do joka, če se premakne ud, kjer je bilo injicirano cepivo)
- boleči sklepi
- kožni izpuščaj (otroci, stari od 12 do 23 mesecev) (po poživitvenem odmerku je ta učinek občasen)
- zaspanost
- razdražljivost
- neobičajno jokanje
- bruhanje (po poživitvenem odmerku je ta učinek občasen)
- driska
- glavobol

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 cepljenih oseb)

- kožni izpuščaj (dojenčki in otroci, stari od 2 do 10 let)

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 cepljenih oseb)

- zelo zvišana telesna temperatura ( $\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ )
- krči (vključno z vročinskimi krči)
- suha koža
- bledica (po poživitvenem odmerku je redka)

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 cepljenih oseb)

- Kawasakijska bolezen, ki lahko vključuje simptome kot so zvišana telesna temperatura, ki traja več kot pet dni, v povezavi s kožnim izpuščajem na trupu, ki mu včasih sledi luščenje kože na dlaneh in prstih, otekle žleze na vratu, pordele oči, ustnice, žrelo in jezik
- srbeč izpuščaj, kožni izpuščaj

### **Mladostniki (stari 11 let in več) in odrasli**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 cepljenih oseb)

- bolečina na mestu injiciranja, ki onemogoča običajne dnevne dejavnosti
- bolečina v mišicah in sklepih
- siljenje na bruhanje
- splošno slabo počutje
- glavobol

Neželeni učinki, ki so bili sporočeni v obdobju trženja zdravila vključujejo:

Alergijske reakcije, ki lahko vključujejo hudo otekanje ustnic, ust, žrela (kar povzroči oteženo požiranje), oteženo dihanje s sopenjem ali kašljanjem, izpuščaj, izgubo zavesti in zelo nizek krvni tlak.

Kolaps (nenaden pojav telesne oslabelosti), manjša odzivnost kot ponavadi ali pomanjkanje zaznavanja, bledica ali modrikasto obarvanje kože pri mlajših otrocih.

Omotico ali omedlevico.

Izpuščaj na koži (mladostniki, starejši od 11 let, in odrasli)

Zvišano telesno temperaturo (mladostniki, starejši od 11 let, in odrasli).

Reakcije na mestu injiciranja, kot so obsežna oteklina cepljenega uda, mehurji na mestu injiciranja ali okoli njega in zatrdlina na mestu injiciranja (ki lahko vztraja več kot en mesec).

V posamičnih poročilih so poročali o togosti vratu ali neprijetni občutljivosti na svetlobo (fotofobija), ki kažeta na draženje možganskih ovojnic kmalu po cepljenju; ti simptomi so bili blage in prehodne narave.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje cepiva BEXSERO**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje cepivo Bexsero**

En odmerek (0,5 ml) vsebuje:

Učinkovine:

rekombinantna fuzijska beljakovina NHBA iz <i>Neisseria meningitidis</i> skupine B <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogramov
rekombinantna beljakovina NadA iz <i>Neisseria meningitidis</i> skupine B <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogramov
rekombinantna fuzijska beljakovina fHbp iz <i>Neisseria meningitidis</i> skupine B <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogramov
vezikli zunanje membrane (OMV – <i>outer membrane vesicles</i> ) iz <i>Neisseria meningitidis</i> skupine B sev NZ98/254, izmerjeno kot količina skupnih beljakovin, ki vsebuje PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 mikrogramov

<sup>1</sup> izdelano v celicah *E. coli* s tehnologijo rekombinantne DNA

<sup>2</sup> adsorbirano na aluminijev hidroksid (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (Neisserial heparin vezavni antigen), NadA (*Neisseria* adhezin A), fHbp (faktor H vezavna beljakovina)

Druge sestavine:

natrijev klorid, histidin, saharoza in voda za injicije (glejte poglavje 2 za več informacij o natriju in lateksu).

### **Izgled cepiva Bexsero in vsebina pakiranja**

Cepivo Bexsero je suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z zamaškom na batu (bromobutilna guma tipa I) in z zaščitno zaporko konice (guma tipa I ali tipa II) z ali brez igle.

Velikosti pakiranja po 1 ali 10 injekcijskih brizg.

Suspenzija je bela opalescentna tekočina.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:**

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

**Proizvajalec:**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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**

ГлакоСмитКлайн 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

**Eesti**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

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

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.

Tel: + 34 900 202 700  
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

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Pri shranjevanju lahko nastane tanka sivobela usedlina v napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje suspenzijo.

Pred uporabo je treba napolnjeno injekcijsko brizgo dobro pretresti, da nastane homogena suspenzija.

Cepivo je treba pred uporabo pregledati s prostim očesom za prisotnost delcev in spremembo barve. V primeru prisotnosti tujih delcev in/ali če opazite spremembo izgleda, cepiva ne uporabite. Če sta v pakiranju igli različnih dolžin, izberite iglo, ki je primerna za intramuskularno dajanje.

Ne zamrzujte.

Cepiva Bexsero ne smete zmešati z drugimi cepivi v isti injekcijski brizgi.

Pri sočasnem cepljenju z drugimi cepivi morate cepiva uporabiti na ločenih mestih injiciranja.

Pazite, da cepivo injicirate samo intramuskularno.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.