

**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 <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogramu
Rekombinants B grupas <i>Neisseria meningitidis</i> NadA proteīns <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogramu
Rekombinants B grupas <i>Neisseria meningitidis</i> fHbp konjugētais proteīns <sup>1,2,3</sup>	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 <sup>2</sup>	25 mikrogrami

<sup>1</sup> iegūts no *E. coli* šūnām, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju

<sup>2</sup> adsorbēts uz alumīnija hidroksīda (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (*Neisserial Heparin Binding Antigen* (heparīnu saistošs *Neisseria* antigēns)), NadA (*Neisseria 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, šķīdīga 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 <sup>a</sup>	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 <sup>b, c</sup>
	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 <sup>c</sup>
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 <sup>c</sup>
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 <sup>d</sup>
Pusaudži (no 11 gadiem) un pieaugušie <sup>*</sup>			

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Ja revakcinācija tiek atlikta, tā jāveic ne vēlāk kā 24 mēnešu vecumā.

<sup>c</sup> Skatīt 5.1. apakšpunktu. Nepieciešamība pēc turpmākām revakcinācijas devām un to ievadīšanas laiks vēl nav noteikti.

<sup>d</sup> Skatīt 5.1. apakšpunktu.

<sup>\*</sup> 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

### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

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 atbilstošai 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 ģīboņa gadījumā nerastos traumas.

Šo vakcīnu nedrīkst ievadīt indivīdiem ar trombocitopēniju vai jebkādiem koagulācijas traucējumiem, kas varētu būt kontraindikācija intramuskulārai injekcijai, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums pārliecinoši atsvēr 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 pretdrudža līdzekļu lietošana vakcinēšanas laikā un tūlīt pēc tās var samazināt temperatūras paaugstināšanās reakcijas sastopamību un tās intensitāti pēc vakcinācijas. Pretdrudža 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  $\leq 28$ . 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.

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.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### 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*, inaktīvā poliomielīts, B hepatīts, heptavalents pneimokoku konjugāts, masalas, epidēmiskais parotīts, masaliņas, vējbakas un A, C, W, Y 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 inaktīvā 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 drudzis, 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 mātītēm atbilstoši ķermeņa masai ievadot Bexsero devu, kas 10 reizu pārsniedza līdzvērtīgu devu cilvēkam, rēķinot atbilstoši ķermeņa masai, netika iegūti pierādījumi par mātītes vai augļa toksicitāti vai ietekmi uz grūtniecību, mātītes uzvedību, mātītes 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 mātītēm vai to mazuļiem 29 zīdīšanas dienās netika novērotas nevēlamas blakusparādības. Bexsero darbojās imunogēni dzīvnieku mātītēm, 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 mātītēm.

#### 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, bezsūnu 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 zināms:	(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 zināms".

## **Zīdaiņi un bērni (līdz 10 gadu vecumam)**

### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Nav zināms: limfadenopātija

### Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināms: 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 zināms: 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 un 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 zināms: 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**

### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Nav zināms: limfadenopātija

### Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināms: alerģiskas reakcijas (tai skaitā anafilaktiskas reakcijas)

### Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Nav zināms: 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 un zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: slikta dūša

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

Nav zināms: izsitumi

#### 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 zināms: 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 kontakttinformāciju.

### **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 (IMIS). 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% (95 % TI: no 63 līdz 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"). Vakcīnas efektivitāte un ietekme ir pierādīta ikdienas praksē.

### *Vakcinācijas ietekme uz slimības sastopamību*

Lielbritānijas nacionālajā imunizācijas programmā (NIP) Bexsero tika iekļauts 2015. gada septembrī, izmantojot divu devu vakcinēšanas shēmu zīdaiņiem (2 un 4 mēnešu vecumā) ar sekojošu revakcināciju (12 mēnešu vecumā). Šādā kontekstā *Public Health England (PHE)* nacionālā līmenī veica 3 gadus ilgu novērojuma pētījumu par visu attiecīgo dzimšanas kohortu.

Pēc trīs programmas gadiem zīdaiņiem, kuriem vakcinēšana bija piemērota, statistiski ticama B grupas *Neisseria meningitidis* izraisītu IMIS gadījumu skaita samazināšanās par 75 % [saslimstības intensitāšu attiecība [SIA] 0,25 (95 % TI: no 0,19 līdz 0,36)] tika novērota neatkarīgi no zīdaiņa vakcinācijas statusa vai prognozētā B grupas meningokoku celmu pārklājuma.

Dienvidaustrālijā vairāk nekā 30 000 skolēnu vecumā no 16 līdz 19 gadiem (no 91 % vidusskolu) saņēma divas Bexsero devas; starplaiks starp devām bija viens līdz trīs mēneši. Pārtrauktā laikrindu analīzē novērošanas divu gadu laikā (no 2017. gada jūlija līdz 2019. gada jūnijam) tika konstatēts statistiski ticams MenB IMIS gadījumu skaita samazinājums par 71 % (95 % TI: no 15 līdz 90 %).

## 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 atsauces 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).

Imunogenitāte pēc divām vai trīs devām ar sekojošu revakcināciju citā klīniskā pētījumā tika noteikta zīdaiņiem vecumā no 2 līdz 5 mēnešiem. 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). Iepriekš nevakcinētiem bērniem otrajā dzīves gadā tika arī ievadītas divas devas, nosakot antivielu saglabāšanos vienu gadu pēc otrās devas ievadīšanas (skatīt 4. tabulu).

### 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 vakcinēšanas 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
<b>fHbp</b>	% 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)
<b>NadA</b>	% 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)
<b>PorA P1.4</b>	% 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)
<b>NHBA</b>	% 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 ceturtais 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 mēnešu vecumā 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 aizsargājoša 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 bakteriādo antivielu atbildes reakciju pēc Bexsero vakcīnas ievadīšanas 6 un 8 mēnešu vai 13 un 15 mēnešu vecumā, kā arī dati par bakteriādo 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 baktericīdo 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
<b>fHbp</b>	% seropozitīvs* (95% TI)	N=99 100% (96-100)	N=287 99% (96-100)
	hSBA GMT** (95% TI)	140 (112-175)	112 (96-130)
<b>NadA</b>	% seropozitīvs (95% TI)	N=99 99% (95-100)	N=291 100% (98-100)
	hSBA GMT (95% TI)	584 (466-733)	457 (392-531)
<b>PorA P1.4</b>	% seropozitīvs (95% TI)	N=100 98% (93-100)	N=289 99% (98-100)
	hSBA GMT (95% TI)	42 (33-55)	40 (34-48)
<b>NHBA</b>	% 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
<b>fHbp</b>	% 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)
<b>NadA</b>	% 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)
<b>PorA P1.4</b>	% 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)
<b>NHBA</b>	% 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 imūnatzīmiņu, 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
<b>fHbp</b>	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)
<b>NadA</b>	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)
<b>PorA P1.4</b>	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)
<b>NHBA</b>	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 četrcīrtīgs hSBA titrs 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 četrcīrtīgs hSBA titrs 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
<b>fHbp</b>	% 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)
<b>NadA</b>	% 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)
<b>PorA P1.4</b>	% 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)
<b>NHBA</b>	% 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 imūnmatniņu, 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.

### **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**

4 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 (butilgumija) un gumijas uzgali. Pilnšļircēs uzgalis un gumijas virzuļa aizbāznis izgatavots no sintētiskās gumijas.

Pieejami iepakojumi pa 1 un 10, ar vai bez adatām.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

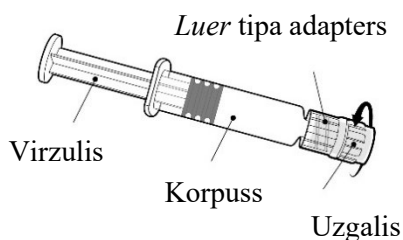
### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

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

Pirms lietošanas pilnšļircē rūpīgi jāsakrata, lai veidotos viendabīga suspensija.

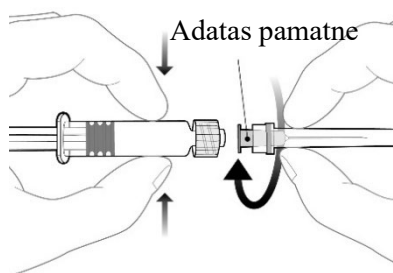
Pirms ievadīšanas vakcīna ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav redzamas daļiņas un vai tā nav mainījusi krāsu. Ja vakcīnā ir redzamas cietas daļiņas un/vai ir mainījušās tās fizikālās īpašības, neievadiet vakcīnu. Ja iepakojumā ir pievienotas divas dažāda garuma adatas, izvēlieties intramuskulārai injekcijai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

## Norādījumi pilnšļircei



Turiet šļirci aiz korpusa, nevis aiz virzuļa.

Noskrūvējiet šļirces uzgali, griežot to pretēji pulksteņrādītāja virzienam.



Lai piestiprinātu adatu, savienojiet tās pamatni ar *Luer* tipa adapteri un pagrieziet ceturtdaļapgrieziena pulksteņrādītāja virzienā, līdz jūtat, ka tā ir nofiksēta.

Nevelciet šļirces virzuli ārā no korpusa. Ja tā notiek, neievadiet vakcīnu.

## Likvidēšana

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:

Novartis Pharmaceutical Manufacturing 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

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 (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces 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 atjauninātajos 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 Al<sup>3+</sup>).

#### 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 pilnšļirces (0,5 ml suspensijas katrā) ar adatām

10 pilnšļirces (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 ģibonis, reibonis vai citas ar stresu saistītas blakusparādības. Pastāstiet ārstam vai medmātai, ja šādas blakusparādības Jums bijušas jau iepriekš.

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 A, C, W, Y 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 no 2 līdz 5 mēnešiem pirmās devas ievadīšanas laikā**

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

- Pirmā injekcija jāievada ne agrāk kā 2 mēnešu vecumā.
- Ja izmanto trīs sākotnējās devas, intervālam starp injekcijām jābūt vismaz 1 mēnesim.
- Ja izmanto divas sākotnējās devas, 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, jautāriet 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/jutīgums 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 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 (retāk pēc revakcinācijas), 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), 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:

palielināti limfmezgli;

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 (pēkšņs muskuļu ļenganums), vājāka reakcija nekā parasti vai modrības trūkums, kā arī bālums vai zilgana ādas krāsa maziem bērniem;

reibonis vai ģībonis;

izsitumi uz ādas (pusaudžiem no 11 gadu vecuma un pieaugušajiem);

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 un pilnšļircēti etiķetes 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 medmāsai, 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 <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramu
Rekombinants B grupas <i>Neisseria meningitidis</i> NadA proteīns <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramu
Rekombinants B grupas <i>Neisseria meningitidis</i> fHbp konjugētais proteīns <sup>1, 2, 3</sup>	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 <sup>2</sup> saturošo proteīnu daudzums	25 mikrogrami

<sup>1</sup> iegūts no *E. coli* šūnām, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju

<sup>2</sup> adsorbēts uz alumīnija hidroksīda (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (*Neisserial Heparin Binding Antigen* (heparīnu saistošs *Neisseria* antigēns)), NadA (*Neisseria 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, skatīt 2. punktu).

### Bexsero ārējais izskats un iepakojums

Bexsero ir balta, opalescējoša suspensija.

Bexsero ir pieejams 1 devas pilnšļircē ar vai bez atsevišķām adatām.

Pieejami iepakojumi pa 1 un 10.

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 SA/NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

### **Lietuva**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +370 80000334

### **България**

GSK Vaccines S.r.l.  
Тел. + 359 80018205

### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV  
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**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel.: + 36 80088309

### **Danmark**

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

### **Malta**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: + 356 80065004

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

### **Eesti**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +372 8002640

### **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.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

### **Polska**

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

### **France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel.: + 385 800787089

### **România**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +40 800672524

**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 7741 111

**Κόπος**

GSK Vaccines S.r.l.  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: + 371 80205045

**Slovenija**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel.: + 421 800500589

**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 (Northern Ireland)**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: + 44 (0) 800 221 441  
customercontactuk@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>

---

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:**

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

Pirms lietošanas pilnšļircē 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.

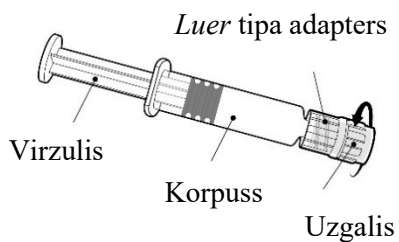
Nesasaldēt.

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

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

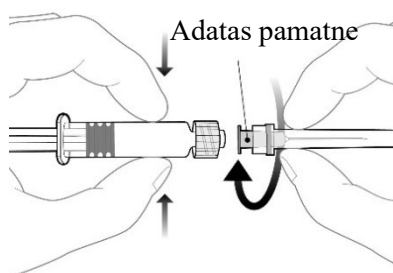
Vakcīnu drīkst ievadīt tikai intramuskulāri.

## Norādījumi pilnšļircei



Turiet šļirci aiz korpusa, nevis aiz virzūļa.

Noskrūvējiet šļirces uzgali, griežot to pretēji pulksteņrādītāja virzienam.



Lai piestiprinātu adatu, savienojiet tās pamatni ar *Luer* tipa adapteri un pagriežiet ceturtdaļapgriezienu pulksteņrādītāja virzienā, līdz jūtat, ka tā ir nofiksēta.

Nevelciet šļirces virzuli ārā no korpusa. Ja tā notiek, neievadiet vakcīnu.

## Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.