

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bexsero süstesuspensioon süstlis

B-grupi meningokoki vaktsiin (rDNA, komponent, adsorbeeritud)

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

rekombinantne B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e NHBA-fusioonvalk <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogrammi
rekombinantne B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e NadA-valk <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogrammi
rekombinantne B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e fHbp-fusioonvalk <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogrammi
välismembraani vesiikulid (OMV, outer membrane vesicles) B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e tüvest NZ98/254, mõõdetuna poriini (PorA P1,4) sisaldavate valkude koguhulgana <sup>2</sup>	25 mikrogrammi

<sup>1</sup> toodetud *E. coli* rakkudes rekombinantse DNA-tehnoloogiaga

<sup>2</sup> adsorbeeritud alumiiniumhüdroksiidile (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (neisseriaalne hepariini siduv antigeen), NadA (*Neisseria* adhesiin A), fHbp (faktor H-d siduv valk)

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon.

Valge poolläbipaistev vedel suspensioon.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Bexsero on näidustatud 2 kuu vanuste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks invasiivse meningokokilise haiguse vastu, mida põhjustab B-grupi *Neisseria meningitidis*. Vaktsineerimisel tuleb arvestada invasiivse haiguse mõju erinevatele vanuserühmadele ja B-grupi tüve antigeeni epidemioloogilist varieerumist erinevates geograafilistes piirkondades. Teavet teatud B-grupi tüvede vastu kaitsmise kohta vt lõik 5.1. Seda vaktsiini tuleks kasutada vastavalt ametlikele soovitudele.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

**Tabel 1. Annustamise kokkuvõte**

Vanus esimese annuse ajal	Esmase immuniseerimine	Esmaste annuste vahelised intervallid	Revaktsineerimine
<b>2-5-kuused imikud<sup>a</sup></b>	Kolm 0,5 ml annust	Mitte vähem kui 1 kuu	Jah, üks annus vanusevahemikus 12...15 kuud, kusjuures esmase vaktsineerimise ja kordusannuse vahele peaks jääma vähemalt 6 kuud <sup>b,c</sup>
	Kaks 0,5 ml annust	Mitte vähem kui 2 kuud	
<b>6-11-kuused imikud</b>	Kaks 0,5 ml annust	Mitte vähem kui 2 kuud	Jah, üks annus teisel eluaastal, kusjuures esmase vaktsineerimise ja kordusannuse vahele peaks jääma vähemalt 2 kuud <sup>c</sup>
<b>12-23-kuused lapsed</b>	Kaks 0,5 ml annust	Mitte vähem kui 2 kuud	Jah, üks annus, kusjuures esmase vaktsineerimise ja kordusannuse vahele peaks jääma 12...23 kuud <sup>c</sup>
<b>2-10-aastased lapsed</b>	Kaks 0,5 ml annust	Mitte vähem kui 1 kuu	Ametlike soovitude järgi tuleb isikutel, kellel on püsiv meningokokilise haigusega kokkupuutumise risk, kaaluda kordusannuse manustamist <sup>d</sup>
<b>Noorukid (alates 11-aastased) ja täiskasvanud*</b>			

<sup>a</sup> Esimene annus tuleks manustada mitte varem kui 2 kuu vanuselt. Bexsero ohutus ja efektiivsus alla 8-nädalastel imikutel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

<sup>b</sup> Hilinemise korral ei tohi kordusannust manustada hiljem kui 24 kuu vanuselt.

<sup>c</sup> Vt lõik 5.1. Vajadust ja ajagraafikut täiendavate kordusannuste järele pole veel tõestatud.

<sup>d</sup> Vt lõik 5.1.

\* Üle 50-aastastel täiskasvanutel kasutamise kohta andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Vaktsiini manustatakse sügava intramuskulaarse süstina, eelistatult reie anterolateraalsesse piirkonda imikutel või õlavarre deltalihase piirkonda vanematel isikutel.

Mitme vaktsiini samaaegsel manustamisel tuleb neid süstida erinevate süstekohtade kaudu.

Vaktsiini ei tohi süstida intravenoosselt, subkutaanselt või intradermaalselt ning segada samas süstlas teiste vaktsiinidega.

Vaktsiini käsitlemise juhiseid enne manustamist vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Nagu ka teiste vaktsiinide korral, tuleks Bexsero manustamine edasi lükata isikute puhul, kes põevad tõsist febrilset haigust. Samas ei pea mõne väiksema infektsiooni, näiteks külmetuse korral, vaktsineerimist edasi lükkama.

Ärge süstige vaktsiini intravaskulaarselt.

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peaks sobilik meditsiiniline ravi ja järelevalve alati vabalt kättesaadav olema, juhuks kui vaktsiini manustamise järel peaks tekkima anafülaktiline reaktsioon.

Vaktsineerimisega seoses võivad esineda psühhogeensete reaktsioonidena nõelaga süstimisele ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.8). Oluline on rakendada meetmeid minestamisest põhjustatud vigastuste vältimiseks. Seda vaktsiini ei tohi manustada isikutele, kellel esineb trombotsütopeeniat või muu vere hüübimise häire, mille puhul on intramuskulaarne süst vastunäidustatud, välja arvatud juhul kui võimalik kasu kaalub selgelt üles manustamisega seotud riski.

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi Bexseroga vaktsineerimine kõiki vaktsineeritud kaitsta. Bexsero ei anna eeldatavasti kaitset kõikide liikvel olevate B-grupi meningokokki tüvede vastu (vt lõik 5.1).

Nagu paljude vaktsiinide puhul, peaksid tervishoiutöötajad teadma, et imikutel ja lastel (alla 2-aastastel) võib vaktsineerimise järel kehatemperatuur tõusta. Antipüreetikumide profülaktiline manustamine vaktsineerimise ajal ja vahetult pärast seda võib vähendada vaktsineerimisjärgsete febrilsete reaktsioonide esinemist ja intensiivsust. Antipüreetikumide manustamisel imikutele ja lastele (alla 2-aastastele) tuleb järgida kohalikke juhiseid.

Immunosupressiivse ravi või geneetilise häire tõttu või teistel põhjustel halvenenud immuunreaktsiooniga isikul võib väheneda antikehade vastus aktiivsele immuniseerimisele. Immunogeensuse andmed on saadud komplemendi puudulikkuse, asplenia või põrna düsfunktsiooniga isikute kohta (vt lõik 5.1).

Isikul, kellel esineb perekondlik komplemendi puudulikkus (näiteks C3 või C5 puudulikkus), ja isikul, kes saavad terminaalset komplemendi aktivatsiooni inhibeerivat ravi (näiteks ekulizumabi), on suurem risk B-grupi *Neisseria meningitidis*e põhjustatud invasiivse haiguse tekkeks, isegi kui neil tekivad Bexseroga vaktsineerimise järgselt antikehad.

Bexsero kasutamise kohta üle 50-aastastel andmed puuduvad ja krooniliste meditsiiniliste seisunditega patsientidel on andmed piiratud.

Väga enneaegsete imikute (sündinud  $\leq 28$ . rasedusnädalal) ja eriti nende imikute esmasel immuniseerimisel, kelle hingamisteed on olnud välja arenemata, tuleks arvesse võtta võimalikku apnoe tekkimise riski ja hingamise jälgimise vajadust 48–72 tunni jooksul. Kuna vaktsineerimisest saadav kasu on selles imikute rühmas suur, ei tohiks vaktsineerimisest loobuda ega seda edasi lükata.

Varajases tootmisprotsessis kasutatakse kanamütsiini ning see eemaldatakse tootmise hilisemates etappides. Võimalik kanamütsiinitase valmis vaktsiinis jääb alla 0,01 mikrogrammi annuse kohta. Bexsero ohutu kasutus kanamütsiini suhtes tundlikel isikul ei ole kindlaks määratud.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### Kasutamine koos teiste vaktsiinidega

Bexserot võib manustada samaaegselt järgmiste vaktsiini antigeenidega kas monovalentsena või kombineeritud vaktsiinina: difteeria, teetanus, atsellulaarne läkaköha, B-tüüpi *Haemophilus*

*influenzae*, inaktiveeritud poliomüeliit, B-hepatiit, seitsmevalentne konjugeeritud pneumokokk, leetrid, mumps, punetised, tuulerõuged ja meningokoki gruppide A, C, W, Y konjugaat.

Kliinilised uuringud näitasid, et Bexsero samaaegne manustamine ei mõjutanud tavapäraste vaktsiinide immuunvastust võrreldes tavapäraste vaktsiinide eraldi manustamise korral tekkinud samaväärsete antikehade vastusmääraga. Uuringutes täheldati 2. tüüpi inaktiveeritud polioviiruse ja konjugeeritud pneumokoki serotüübi 6B suhtes ebaühtlasi tulemusi, samuti võis märgata madalamaid antikeha tiitreid läkakõha pertaktiini antigeeni suhtes, kuid need andmed ei viita kliiniliselt olulisele häirele.

Kuna Bexsero samaaegsel manustamisel koos ülalmainitud vaktsiinidega suurenes risk palaviku esinemise, süstekoha helluse, söömisharjumuste muutuste ja ärrituvuse tekkeks, võib vajadusel kaaluda eraldi manustamist. Paratsetamooli profülaktiline kasutamine vähendab palaviku esinemist ja tõsidust, mõjutamata sealjuures Bexsero või tavapäraste vaktsiinide immunogeensust. Peale paratsetamooli, ei ole teiste antipüreetikumide mõju immuunreaktsioonile uuritud.

Bexsero manustamist koos vaktsiinidega, mida pole eespool mainitud, ei ole uuritud.

Muude vaktsiinidega samaaegsel süstimisel tuleb Bexserot manustada teiste süstekohtade kaudu (vt lõik 4.2).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Andmed vaktsiini kasutamise kohta raseduse korral on ebapiisavad.

Võimalik oht rasedatele pole teada. Sellele vaatamata ei peaks vaksineerimisest loobuma, kui on selge oht puutuda kokku meningokokist põhjustatud infektsiooniga.

Emaste küülikutega tehtud uuringus, milles manustati küülikutele Bexserot umbes 10-kordse inimannuse ulatuses vastavalt kehakaalule, ei leitud tõendeid vaktsiini toksilisuse kohta ema või loote suhtes ning mõju kohta rasedusele, ema käitumisele ja fertiilsusele või vastündinu sünnijärgsele arengule.

##### Imetamine

Andmed vaktsiini ohutuse kohta naistele ja nende lastele imetamise ajal on puudulikud. Otsust vaksineerida imetamise ajal, tuleb kaaluda arvestades võimalikku riski-kasu suhet.

Vaksineeritud emastel küülikutel ja nende poegadel ei täheldatud 29 imetamispäeva jooksul ühtki kõrvaltoimet. Enne imetamist vaksineeritud emastel loomadel oli Bexsero immunogeenne ja nende poegadel tuvastati antikehad, kuid antikehade tasemeid piimas ei määratud.

##### Fertiilsus

Andmed toime kohta inimeste fertiilsusele puuduvad.

Loomkatsetes ei täheldatud mõju emaste loomade fertiilsusele.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Bexserol ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Samas võivad mõned lõigus 4.8 „Kõrvaltoimed” nimetatud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Bexsero ohutust hinnati 17 uuringus, millest 10 olid randomiseeritud kontrollitud kliinilised uuringud, kus osales 10565 uuritavat (vanuses alates 2. elukuust), kellele manustati vähemalt üks annus Bexserot. Bexseroga vaktsineeritute 6837 olid imikud ja lapsed (alla 2-aastased), 1051 olid lapsed (2...10-aastased) ning 2677 olid noorukid ja täiskasvanud. 3285-le uuritavale, kellele manustati imikuna esmase immuniseerimise käigus Bexsero vaktsiini, süstiti teisel eluaastal kordusannus.

Imikute ja laste (alla 2-aastaste) puhul osutusid kliinilistes uuringutes kõige sagedamini täheldatud paikseteks ja süsteemseteks kõrvaltoimeteks süstekoha hellus ja erüteem, palavik ja ärritus.

Imikutega, keda vaktsineeriti 2., 4. ja 6. elukuul, teostatud kliinilistes uuringutes esines palavikku ( $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 69%-l kuni 79%-l uuritavatest siis, kui Bexserot manustati koos tavapäraste vaktsiinidega (mis sisaldasid järgmisi antigene: seitsmevalentne konjugeeritud pneumokokk, difteeria, teetanus, atsellulaarne läkakõha, B-hepatiit, inaktiveeritud poliomüeliit ja B-tüüpi *Haemophilus influenzae*), võrreldes 44% kuni 59% uuritavatega, kellele manustati tavapäraseid vaktsiine eraldi. Samuti teatati, et imikute puhul, kellele manustati Bexserot samaaegselt tavapäraste vaktsiinidega, kasutati rohkem antipüreetikume. Kui Bexserot manustati üksinda, esines palavikku sama sagedasti kui kliinilistes uuringutes manustatud tavapäraste imikuvaktsiinide puhul. Palaviku tekkimisel oli selle kulg prognoositav ning suuremal osal juhtudest kadus palavik päev pärast vaktsineerimist.

Noorukite ja täiskasvanute puhul osutusid kõige sagedamini täheldatud paikseteks ja süsteemseteks kõrvaltoimeteks valu süstekohas, halb enesetunne ja peavalu.

Järgmiste vaktsiiniannuste manustamisel ei täheldatud kõrvaltoimete ägenemist või esinemissageduse suurenemist.

#### Kõrvaltoimete tabel

Tabelis on esinemissageduse kaupa toodud kõrvaltoimed (pärast esmast immuniseerimist või kordusannuse manustamist), mida peetakse vähemalt potentsiaalselt vaktsineerimisega seotuks.

Sagedused on määratletud järgmiselt.

Väga sage:	( $\geq 1/10$ )
Sage:	( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )
Aeg-ajalt:	( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ )
Harv:	( $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$ )
Väga harv:	( $< 1/10\ 000$ )
Teadmata:	(ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõrvaltoimed on esitatud igas sagedusrühmas tõsiduse vähenemise järjekorras.

Lisaks kliiniliste uuringute käigus teavitatud kõrvaltoimetele, on allpool toodud Bexsero kõrvaltoimed, millest on üle maailma vabatahtlikult teavitatud pärast vaktsiini turuletoomist. Kuna nendest kõrvaltoimetest on teavitatud vabatahtlikult ja populatsiooni suurus ei ole nendel juhtudel kindlaks määratud, ei ole alati võimalik esinemissagedust täpselt hinnata, seetõttu on need kõrvaltoimed loetletud teadmata esinemissagedusega.

#### **Imikud ja lapsed (kuni 10-aastased)**

##### Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata: lümfadenopaatia

##### Immuunsüsteemi häired

Teadmata: allergilised reaktsioonid (sh anafülaktilised reaktsioonid)

##### Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: söömishäired

### Närvisüsteemi häired

Väga sage: unisus, ebataoline nutmine, peavalu

Aeg-ajalt: krampid (sh palavikukrambid)

Teadmata: hüpotoonilis-hüperreaktiivne episood, meningeaalne ärritus (meningeaalsetest ärritusnähtudest, nagu kaela jäikusest ja fotofoobiast, on ükskjuhtudel teatatud varsti pärast vaktsineerimist. Need sümptomid on olnud kerged ja mööduva iseloomuga.)

### Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: kahvatus (pärast revaktsineerimist esineb harva)

Harv: Kawasaki sündroom

### Seedetrakti häired

Väga sage: kõhulahtisus, oksendamine (pärast revaktsineerimist esineb aeg-ajalt)

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: lööve (12...23-kuustel lastel) (pärast revaktsineerimist esineb aeg-ajalt)

Sage: lööve (imikutel ja 2...10-aastastel lastel)

Aeg-ajalt: ekseem

Harv: urtikaaria

### Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Väga sage: artralgia

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: palavik ( $\geq 38\text{ °C}$ ), süstekoha hellus (sh tõsine süstekoha hellus, mille tagajärjel hakkab laps nutma, kui süsti saanud jäset liigutada), süstekoha erüteem, süstekoha paistetus, süstekoha kõvaks muutumine, ärrituvus

Aeg-ajalt: palavik ( $\geq 40\text{ °C}$ )

Teadmata: süstekoha reaktsioonid (sealhulgas vaktsineerimiseks kasutatud jäseme laialdane turse, villid süstekohas või selle ümbruses ning sõlme teke süstekohas, mis võib püsida kauem kui üks kuu).

## **Noorukid (alates 11-aastased) ja täiskasvanud**

### Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata: lümfadenopaatia

### Immuunsüsteemi häired

Teadmata: allergilised reaktsioonid (sh anafülaktilised reaktsioonid)

### Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Teadmata: sünkoop või vasovagaalne reaktsioon süstile, meningeaalne ärritus (meningeaalsetest ärritusnähtudest, nagu kaela jäikusest ja fotofoobiast, on ükskjuhtudel teatatud varsti pärast vaktsineerimist. Need sümptomid on olnud kerged ja mööduva iseloomuga.)

### Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Teadmata: lööve

### Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Väga sage: müalgia, artralgia

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: valu süstekohas (sh tõsine süstekoha valu, mis takistab igapäevaste toimingute tegemist), süstekoha paistetust, süstekoha kõvaks muutumine, süstekoha erüteem, halb enesetunne  
Teadmata: palavik, süstekoha reaktsioonid (sealhulgas vaktsineerimiseks kasutatud jäseme laialdane turse, villid süstekohas või selle ümbruses ning sõlme teke süstekohas, mis võib püsida kauem kui üks kuu).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Teave üleannustamise kohta on piiratud. Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja ravida võimalikke sümptomeid.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: meningokoki vaktsiin, ATC-kood: J07AH09

#### Toimemehhanism

Bexseroga immuniseerimisel stimuleeritakse bakteritsiidsete antikehade tootmist, mis tunnevad ära vaktsiini antigeenid NHBA, NadA, fHbp ja PorA P1,4 (OMV komponendis olev immunodominantne antigeen) ning tagavad eeldatavasti kaitse invasiivse meningokokilise haiguse (IMD, Invasive Meningococcal Disease) eest. Kuna nende antigeenide avaldumine erinevates tüvedes varieerub, on meningokokid, milles nende avaldumine on piisav, vastuvõtlikud vaktsiini toimel tekkinud antikehade põhjustatud hävitamisele. Meningokoki antigeeni tüübi määramise süsteem (MATS, Meningococcal Antigen Typing System) loodi B-grupi meningokokibakteri erinevate tüvede antigeeniprofiilide seostamiseks tüvede hävitamisega seerumi bakteritsiidses analüüsis inimese komplemendi (hSBA) olemasolu korral. Uuring, mille käigus koguti 2007.–2008. aastal 5 Euroopa riigis umbes 1000 erinevat invasiivse B-grupi meningokoki isolaati, näitas, et olenevalt päritoluriigist oli 73...87%-l B-grupi meningokoki isolaatidest vaktsiini jaoks sobiv MATS-i antigeeni profiil. Leiti, et kokku 78% (95% CI: 63...90) ligikaudu 1000-st tüvest on potentsiaalselt vastuvõtlikud vaktsiini toimel tekkinud antikehade suhtes.

#### Kliiniline efektiivsus

Bexsero efektiivsust pole kliinilistes uuringutes hinnatud. Järeldusi vaktsiini efektiivsuse kohta on tehtud näidates seerumi bakteritsiidsete antikehade tundlikkust igale vaktsiini antigeenile (vt lõik „Immunogeensus“). Vaktsiini efektiivsust ja mõju on näidatud tavapraktika tingimustes.

#### *Vaktsineerimise mõju haiguse avaldumusele*

Ühendkuningriigis lisati Bexsero riiklikku immuniseerimiskavva 2015. aasta septembris, kasutades imikutel kaheannuselise skeemi (2 ja 4 kuu vanuses), millele järgnes tõhustusannus (12 kuu vanuses). Selle põhjal korraldas Inglismaa rahvatervise amet kogu sünnikohorti hõlmava 3-aastase üleriigilise vaatlusuuringu.

Kui kava oli kasutuses olnud kolm aastat, täheldati vaktsineerimiseks sobivate imikute hulgas B-grupi *Neisseria meningitidis*'e põhjustatud invasiivse meningokokilise haiguse (MenB IMD) juhtude statistiliselt olulist vähenemist 75% võrra [avaldumuskordajate suhe (*Incidence Rate Ratio*, IRR) 0,25 (95% CI: 0,19...0,36)] sõltumata imikute vaktsineerimisstaatuses või eeldatavast B-grupi meningokoki tüvede kattuvusest.



Lõuna-Austraalias said rohkem kui 30 000 õpilast vanuses 16 kuni 19 aastat (91% gümnaasiumi õpilased) Bexsero kaks annust ühe- kuni kolmekuulise intervalliga. ITS (*interrupted time-series*) analüüsis täheldati kaheaastase järelkontrolli käigus (juuli 2017 kuni juuni 2019) MenB IMD juhtude statistiliselt olulist vähenemist 71% võrra (95% CI: 15...90).

### Immunogeensus

Seerumi bakteritsiidsete antikehade vastust iga vaktsiini antigeeni (NadA, fHbp, NHBA ja PorA P1,4) suhtes, hinnati neljast B-grupi meningokoki referentstüvest koosneva kogumi abil. Bakteritsiidseid antikehi mõõdeti nende tüvede suhtes seerumi bakteritsiidse analüüsi abil, kasutades komplemendi allikana inimseerumit (hSBA). Kõikidest vaktsineerimisplaanidest, mis kasutavad referentstüve NHBA suhtes, pole andmeid saadaval.

Enamik esmase immunogeensusu uuringutest olid randomiseeritud, kontrollitud, mitmekeskuselised kliinilised uuringud. Immunogeensusu hinnati imikutel, lastel, noorukitel ja täiskasvanutel.

### Immunogeensus imikutel ja lastel

Imikutel tehtud uuringutes manustati uuringus osalejatele kolm Bexsero annust, kui imikud olid kas 2-, 4- ja 6-kuused või 2-, 3- ja 4-kuused ning kordusannus teisel eluaastal, kui uuritavad olid vähemalt 12-kuused. Neilt võeti seerumid enne vaktsineerimist, kuu aega pärast kolmandat vaktsineerimist (vt tabel 2) ja kuu aega pärast revaktsineerimist (vt tabel 3). Jätku-uuringus hinnati immuunreaktsiooni püsivust aasta pärast kordusannuse manustamist (vt tabel 3). Ühes teises kliinilises uuringus hinnati 2 kuni 5 kuu vanustel imikutel immunogeensusu pärast vaktsineerimist kahe või kolme annusega, millele järgnes kordusannus. Immunogeensusu kahe annuse järel on dokumenteeritud ka ühes teises uuringus, mis tehti imikutel, kes olid registreerimise ajal 6...8 kuu vanused (vt tabel 4). Varem vaktsineerimata lapsed said teisel eluaastal samuti kaks annust ning antikehade püsivust hinnati pärast teist annust ühe aasta pärast (vt tabel 4).

### Immunogeensus 2...5 kuu vanustel imikutel

#### *Kolmest annusest koosnev esmane vaktsinatsioonikuur, millele järgneb revaktsineerimine*

Tabelis 2 on toodud kokkuvõtte immunogeensusu tulemustest kuu aega pärast kolme Bexsero annuse manustamist 2, 3, 4 ja 2, 4, 6 kuu vanustele imikutele. Bakteritsiidsete antikehade reaktsioonid olid kuu aega pärast kolmandat vaktsineerimist meningokoki referentstüvede suhtes kõrged, olles suunatud mõlema Bexsero vaktsineerimisplaaniga korral antigeenide fHbp, NadA ja PorA P1,4 vastu. Bakteritsiidsed reaktsioonid antigeeni NHBA suhtes olid kõrged ka 2, 4, 6 kuu plaani järgi vaktsineeritud imikutel, kuid 2, 3, 4 kuu plaani puhul osutus see antigeen vähem immunogeenseks. NHBA-antigeeni vähenenud immunogeensusu kliinilised tagajärjed selle plaani puhul pole teada.

**Tabel 2. Seerumi bakteritsiidsete antikehade reaktsioonid kuu aega pärast Bexsero kolmanda annuse manustamist 2, 3, 4 või 2, 4, 6 kuu vanustele imikutele**

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

\* seropositiivne % = nende uuritavate protsent, kelle puhul hSBA  $\geq 1 : 5$ .

\*\* GMT = geomeetriline keskmine tiiter.

Tabelis 3 on toodud kokkuvõtte bakteritsiidse antikeha püsivuse andmetest 8 kuud pärast 2, 3 ja 4 kuu vanuste imikute vaksineerimist Bexseroga ning 6 kuud pärast 2, 4 ja 6 kuu vanuste imikute vaksineerimist Bexseroga (revaksineerimise-eelne ajapunkt), samuti revaksineerimise andmetest pärast neljandat Bexsero annust, mis manustati 12 kuu vanuses. Tabelis 3 on toodud ka immuunreaktsiooni püsivus aasta pärast kordusannuse manustamist.

**Tabel 3. Seerumi bakteritsiidsete antikehade reaktsioonid 12 kuu vanuste imikute revaksineerimise järel pärast 2, 3 ja 4 või 2, 4 ja 6 kuu vanustele imikutele**

**manustatud esmast vaktsiinide seeriat ja bakteritsiidse antikeha püsivus üks aasta pärast revaktsineerimist**

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

\* revaktsineerimise-eelne ajapunkt tähistab bakteritsiidse antikeha püsivust 8 kuud pärast 2, 3 ja 4 kuu vanuste imikute vaktsineerimist Bexseroga ning 6 kuud pärast 2, 4 ja 6 kuu vanuste imikute vaktsineerimist Bexseroga.

\*\* seropositiivne % = nende uuritavate protsent, kelle puhul hSBA  $\geq$  1 : 5.

\*\*\* GMT = geomeetriline keskmine tiiter.

Lisauuringus 4-aastastel lastel, kes läbisid imikutena täieliku vaktsineerimiskuuri ja said võimendusannused, täheldati PorA P1.4 ja fHbp antigeenide vastaste antikehade tiitri vähenemist (ulatuses vastavalt 9–10%-ni ja 12–20%-ni osalejatest, kellel esines hSBA  $\geq$  1:5). Samas uuringus näitas vastus edasisele annusele immunoloogilist mälu, kuivõrd 81–95% osalejatest saavutas pärast järgnenud vaktsineerimist hSBA  $\geq$  1:5 PorA P1.4 suhtes ja 97–100% fHbp antigeenide suhtes. Selle lei kliinilist tähtsust ja vajadust täiendavate võimendusannuste järele pikaajalisema kaitsva immuunsuse säilitamiseks ei ole kindlaks tehtud.

*Kahe annusega esmavaktsineerimine, millele järgneb revaktsineerimine*

Täiendavas III faasi kliinilises uuringus on hinnatud immunogeensust pärast Bexsero kahte esmast annust (3 ja poole ning 5 kuu vanuses) või kolme esmast annust (2 ja poole, 3 ja poole ning 5 kuu vanuses), millele järgnes nende imikute revaktsineerimine, kelle vaktsineerimist alustati 2...5 kuu vanuses. Seropositiivsete uuritavate (nt kes saavutasid hSBA vähemalt 1:4) protsent jäi vahemikku 44...100% üks kuu pärast teist annust ja 55...100% üks kuu pärast kolmandat annust. Üks kuu pärast revaktsineerimist, mis tehti 6 kuud pärast viimast annust, jäi seropositiivsete uuritavate protsent kahest annusest koosneva skeemi puhul vahemikku 87...100% ja kolmest annusest koosneva skeemi puhul vahemikku 83...100%.

Jätku-uuringus hinnati antikehade püsivust 3...4-aastastel lastel. Seropositiivsete uuritavate protsent oli võrreldav 2...3 aastat pärast eelnevat vaktsineerimist kas Bexsero kahe annusega, millele järgnes revaktsineerimine (vahemik 35...91%) või kolme annusega, millele järgnes revaktsineerimine (vahemik 36...84%). Samas uuringus osutas 2...3 aastat pärast revaktsineerimist manustatud annuse suhtes tekkinud immuunvastus immunoloogilise mälu olemasolule, mida näitas tugev antikehavastus kõigile Bexsero antigeenidele vahemikus vastavalt 81...100% ja 70...99%. Kooskõlas nende tähelepanekutega, on piisav imikute esmane vaktsineerimine nii kahe kui kolme annusega, millele järgneb revaktsineerimine Bexseroga.

#### Immunogeensus 6...11 kuu vanustel imikutel ja 12...23 kuu vanustel lastel

Immunogeensust kahe annuse järel, mida manustati kahekuulise vahega 6...23 kuu vanustele lastele, on dokumenteeritud kahes uuringus, mille tulemuste kokkuvõtte leiab tabelist 4. Seroreaktsiooni määrad ja hSBA GMT-d olid iga vaktsiini antigeeni suhtes kõrged ning pärast kahe annuse manustamist 6...8 kuu vanustele imikutele ja 13...15 kuu vanustele lastele sarnased. Tabelis 4 on toodud ka kokkuvõtte antikehade püsivuse andmetest aasta pärast kahe annuse manustamist 13...15 kuu vanustele lastele.

**Tabel 4. Seerumi bakteritsiidsete antikehade reaktsioonid 6...8 kuu vanuste imikute või 13...15 kuu vanuste laste Bexseroga vaksineerimise järel ja bakteritsiidse antikeha püsivus aasta pärast kahe annuse manustamist 13...15 kuu vanustele lastele**

Antigeen		Vanusevahemik	
		6...11 kuu vanused	12...23 kuu vanused
		Vanus vaksineerimise ajal	
		6, 8 kuud*	13, 15 kuud
fHbp	1 kuu pärast 2. annust seropositiivne %* (95% CI) hSBA GMT** (95% CI)	N = 23 100% (85...100) 250 (173...361)	N = 163 100% (98...100) 271 (237...310)
	12 kuud pärast 2. annust seropositiivne % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 68 74% (61...83) 14 (9,4...20)
NadA	1 kuu pärast 2. annust seropositiivne % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N = 23 100% (85...100) 534 (395...721)	N = 164 100% (98...100) 599 (520...690)
	12 kuud pärast 2. annust seropositiivne % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 68 97% (90...100) 70 (47...104)
PorA P1,4	1 kuu pärast 2. annust seropositiivne % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N = 22 95% (77...100) 27 (21...36)	N = 164 100% (98...100) 43 (38...49)
	12 kuud pärast 2. annust seropositiivne % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 68 18% (9...29) 1,65 (1,2...2,28)
NHBA	1 kuu pärast 2. annust seropositiivne % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 46 63% (48...77) 11 (7,07...16)
	12 kuud pärast 2. annust seropositiivne % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 65 38% (27...51) 3,7 (2,15...6,35)

\* seropositiivne % = nende uuritavate protsent, kelle puhul hSBA  $\geq 1:4$  (vanusevahemikus 6...11 kuud) ning hSBA  $\geq 1:5$  (vanusevahemikus 12...23 kuud).

\*\* GMT = geomeetriline keskmine tiiter.

#### Immunogeensus 2...10 aasta vanustel lastel

Ühes esialgses III faasi kliinilises uuringus ja selle jätku-uuringus on hinnatud immunogeensusust pärast Bexsero kahe annuse manustamist kas ühe- või kahekuulise vahega 2...10-aastastele lastele. Tabelis 5 on toodud kokkuvõtte esialgse uuringu tulemustest, kus osalejad said kaks Bexsero annust kahekuulise vahega. Pärast kahe annuse manustamist lastele olid seroreaktsiooni määrad ja hSBA GMT-d kõrged vaktsiini kõigi antigeenide suhtes (tabel 5).

**Tabel 5. Seerumi bakteritsiidsete antikehade reaktsioonid 1 kuu pärast Bexsero teise annuse manustamist 2...10-aastastele lastele 0, 2-kuu skeemi järgi**

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

\* Seropositiivsete % = uuritavate protsent, kes saavutasid hSBA  $\geq 1 : 4$  (referentstüvede vastu fHbp, NadA, PorA P1.4 antigeenide puhul) ja hSBA  $\geq 1 : 5$  (referentstüve vastu NHBA antigeeni puhul).

\*\* GMT = geomeetiline keskmine tiiter.

Jätku-uuringus, kus vaktsineerimata lastele manustati ühekuulise vahega kaks Bexsero annust, oli üks kuu pärast teist annust seropositiivsete uuritavate protsent suur. Hinnati ka esimese annuse järgset varajast immuunvastust. Seropositiivsete uuritavate (st kes saavutasid hSBA vähemalt 1:4) protsent jäi erinevate tüvede puhul vahemikku 46...95% üks kuu pärast esimest annust ja 69...100% üks kuu pärast teist annust (tabel 6).

**Tabel 6. Seerumi bakteritsiidsete antikehade reaktsioonid 1 kuu pärast Bexsero teise annuse manustamist 2...10-aastastele lastele 0, 1 kuu skeemi järgi**

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

- \* Seropositiivsete % = uuritavate protsent, kes saavutasid hSBA  $\geq 1 : 4$  (referentstüvede vastu fHbp, NadA, PorA P1.4 antigeenide puhul) ja hSBA  $\geq 1 : 5$  (referentstüve vastu NHBA antigeeni puhul).
- \*\* GMT = geomeetriline keskmine tiiter.

Lastel, kes said 2...5 aasta või 6...10 aasta vanuses kaheannuselise esmase vaktsineerimise, hinnati samas jätku-uuringus ka antikehade püsivust. Seropositiivsete uuritavate (s.t nende, kes saavutasid hSBA vähemalt 1 : 4) protsent vähenes 24...36 kuu pärast, jäädes eri tüvede puhul 4...7 aasta vanuste laste seas vahemikku 21...74% ja 8...12 aasta vanuste laste seas vahemikku 47...86%. Vastus 24...36 kuud pärast esmast vaktsineerimist manustatud kordusannusele näitas immuunmälu olemasolu, sest seropositiivsete uuritavate protsent jäi eri tüvede puhul 4...7 aasta vanuste laste seas vahemikku 93...100% ja 8...12 aasta vanuste laste seas vahemikku 96...100%.

#### Immunogeensus noorukitel (alates 11-aastased) ja täiskasvanutel

Noorukitele manustati ühe-, kahe- või kuuekuulise intervalliga kaks Bexsero annust. Nende andmete kokkuvõtte on toodud tabelites 7 ja 8.

Täiskasvanutel tehtud uuringutes saadi andmed pärast kahe Bexsero annuse manustamist ühe- või kahekuulise intervalliga (vt tabel 9).

Ühe- või kahekuulise intervalliga manustatud kahe annuse vaktsineerimisplaanid näitasid sarnaseid immuunreaktsioone nii täiskasvanutel kui ka noorukitel. Sarnaseid reaktsioone täheldati ka noorukitel, kellele manustati kuuekuulise intervalliga kaks Bexsero annust.

**Tabel 7. Seerumi bakteritsiidsete antikehade reaktsioonid noorukitel kuu aega pärast kahte Bexsero annust, mida manustati vastavalt erinevatele kaht annust sisaldavatele plaanidele, ning bakteritsiidse antikeha püsivus 18–23 kuud pärast teise annuse manustamist**

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

\* seropositiivne % = nende uuritavate protsent, kelle puhul hSBA  $\geq 1 : 4$ .

\*\* GMT = geomeetriline keskmine tiiter.

Noorukitega teostatud uuringus stratifitseeriti bakteritsiidseid reaktsioone pärast kahe Bexsero annuse manustamist hSBA algväärtuse järgi, mis oli väiksem kui 1:4, sellega võrdne või suurem kui 1:4. Tabelis 8 on toodud kokkuvõtte nende uuritavate seroreaktsiooni määradest ja protsentidest, kelle puhul suurenes hSBA tiiter kuu aega pärast teist Bexsero annust algväärtuse suhtes 4 korda. Bexseroga vaktsineerimise järel olid protsentuaalselt suur osa uuritavatest seropositiivsed ja saavutasid vaktsineerimisest olekust sõltumata hSBA tiitrite 4-kordse suurenemise.



**Tabel 8. Nende noorukite protsent, kellel täheldati seroreaktsiooni ja bakteritsiidsete tiitrite vähemalt 4-kordset suurenemist kuu aega pärast kahte Bexsero annust, mida manustati vastavalt erinevatele kahte annust sisaldavatele plaanidele —stratifitseeritud vaktsineerimiselsete tiitritega**

Antigeen			0, 1 kuud	0, 2 kuud	0, 6 kuud
fHbp	seropositiivne %* pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiselne tiiter < 1 : 4	N = 369 100% (98...100)	N = 179 100% (98...100)	N = 55 100% (94...100)
		vaktsineerimiselne tiiter ≥ 1 : 4	N = 269 100% (99...100)	N = 140 100% (97...100)	N = 31 100% (89...100)
	4-kordse suurenemise % pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiselne tiiter < 1 : 4	N = 369 100% (98...100)	N = 179 100% (98...100)	N = 55 100% (94...100)
		vaktsineerimiselne tiiter ≥ 1 : 4	N = 268 90% (86...93)	N = 140 86% (80...92)	N = 31 90% (74...98)
NadA	seropositiivne % pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiselne tiiter < 1 : 4	N = 427 100% (99...100)	N = 211 99% (97...100)	N = 64 98% (92...100)
		vaktsineerimiselne tiiter ≥ 1 : 4	N = 212 100% (98...100)	N = 109 100% (97...100)	N = 22 100% (85...100)
	4-kordse suurenemise % pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiselne tiiter < 1 : 4	N = 426 99% (98...100)	N = 211 99% (97...100)	N = 64 98% (92...100)
		vaktsineerimiselne tiiter ≥ 1 : 4	N = 212 96% (93...98)	N = 109 95% (90...98)	N = 22 95% (77...100)
PorA P1.4	seropositiivne % pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiselne tiiter < 1 : 4	N = 427 100% (98...100)	N = 208 100% (98...100)	N = 64 100% (94...100)
		vaktsineerimiselne tiiter ≥ 1 : 4	N = 212 100% (98...100)	N = 111 100% (97...100)	N = 22 100% (85...100)
	4-kordse suurenemise % pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiselne tiiter < 1 : 4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		vaktsineerimiselne tiiter ≥ 1 : 4	N = 211 81% (75...86)	N = 111 77% (68...84)	N = 22 82% (60...95)
NHBA	seropositiivne % pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiselne tiiter < 1 : 4	N = 2 100% (16...100)	N = 9 100% (66...100)	-
		vaktsineerimiselne tiiter ≥ 1 : 4	N = 44 100% (92...100)	N = 37 100% (91...100)	-
	4-kordse suurenemise % pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiselne tiiter < 1 : 4	N = 2 100% (16...100)	N = 9 89% (52...100)	-
		vaktsineerimiselne tiiter ≥ 1 : 4	N = 44 30% (17...45)	N = 37 19% (8...35)	-

\* seropositiivne % = nende uuritavate protsent, kelle puhul hSBA ≥ 1 : 4.

Noorukite uuringu antikehade püsivuse andmed saadi III faasi jätku-uuringust. Ligikaudu 7,5 aastat pärast kaheannuselise esmast vaktsineerimist vähenes uuritavate protsent, kelle hSBA ≥ 1 : 4, jäädes eri tüvede puhul vahemikku 29...84%. Vastus 7,5 aastat pärast esmast vaktsineerimist manustatud kordusannusele näitas immuunmälu olemasolu, sest uuritavate protsent, kes saavutasid hSBA ≥ 1 : 4, jäi eri tüvede puhul vahemikku 93...100%.

Samas uuringus hinnati lisaks veel ühest esialgselt III faasi uuringust saadud antikehade püsivuse andmeid noorukitel. Üldiselt vähenes uuritavate protsent, kelle hSBA ≥ 1 : 5, ligikaudu 4 aastaga pärast esmast kaheannuselise vaktsineerimise eri tüvede puhul vahemikust 68...100% (pärast teist annust) vahemikuni 9...84%. Vastus 4 aastat pärast esmast vaktsineerimist manustatud kordusannusele näitas immuunmälu olemasolu, sest uuritavate protsent, kelle hSBA ≥ 1 : 5, jäi eri tüvede puhul vahemikku 92...100%.

**Tabel 9. Seerumi bakteritsiidsete antikehade reaktsioonid täiskasvanutel pärast kahte Bexsero annust, mida manustati vastavalt erinevatele kahte annust sisaldavatele plaanidele**

Antigeen		0, 1 kuud	0, 2 kuud
fHbp	1 kuu pärast 2. annust	N = 28	N = 46
	% seropositiivne* (95% CI)	100% (88...100)	100% (92...100)
	hSBA GMT** (95% CI)	100 (75...133)	93 (71...121)
NadA	1 kuu pärast 2. annust	N = 28	N = 46
	seropositiivne % (95% CI)	100% (88...100)	100% (92...100)
	hSBA GMT (95% CI)	566 (338...948)	144 (108...193)
PorA P1.4	1 kuu pärast 2. annust	N = 28	N = 46
	seropositiivne % (95% CI)	96% (82...100)	91% (79...98)
	hSBA GMT (95% CI)	47 (30...75)	32 (21...48)

\* seropositiivne % = nende uuritavate protsent, kelle puhul hSBA  $\geq 1 : 4$ .

\*\* GMT = geomeetriline keskmine tiiter.

Seerumi bakteritsiidset reaktsiooni NHBA antigeenile ei ole hinnatud.

#### Immunogeensus patsientide erirühmades

#### *Komplemendi puudulikkuse, aspleenia või põrna düsfunktsiooniga lapsed ja noorukid*

III faasi kliinilises uuringus said 2...17 aasta vanused lapsed ja noorukid, kellel esines komplemendi puudulikkus (40) koos aspleenia või põrna düsfunktsiooniga (107), ning sobivas vanuses terved isikud (85) kahekuulise vahega kaks Bexsero annust. 1 kuu pärast kahest annusest koosnevat vaktsinatsioonikuuri oli komplemendi puudulikkuse ja aspleenia või põrna düsfunktsiooniga isikute protsent, kellel hSBA oli  $\geq 1:5$ , vastavalt 87% ja 97% antigeen fHbp, 95% ja 100% antigeen NadA, 68% ja 86% antigeen PorA P1.4, 73% ja 94% antigeen NHBA puhul, mis näitab immuunvastust nendel nõrgenenud immuunsusega isikutel. Tervete isikute protsent, kellel hSBA oli  $\geq 1:5$ , oli 98% antigeen fHbp, 99% antigeen NadA, 83% antigeen PorA P1.4 ja 99% antigeen NHBA puhul.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Ei ole kohaldatav.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid  
Histidiin  
Sahharoos  
Süstevesi

Teavet adsorbendi kohta vt lõik 2.

## 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml suspensiooni (butüülkummist) kolviotsa ja kummist otsakattega süstlis (I tüüpi klaas). Süstli otsakate ja kummist kolviots on valmistatud sünteetilisest kummist.

Pakendi suurused: 1 ja 10, koos nõeltega või ilma.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

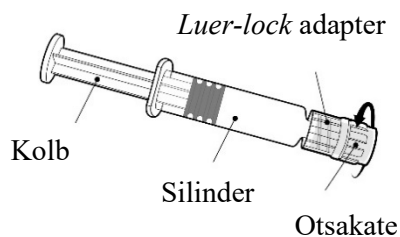
## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Säilitamisel võib suspensiooni sisaldavas süstlis täheldada peent valkjat sadet.

Raputage süstlit enne kasutamist hoolikalt, et moodustuks homogeenne suspensioon.

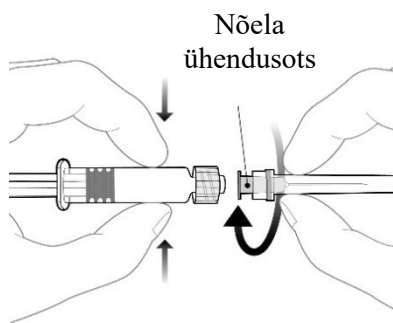
Vaktsiini tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida veendumaks, et selles ei esine nähtavaid osakesi ja selle värv pole muutunud. Kui märkate vaktsiinis võõrkehi ja/või muutusi selle väljanägemises, ärge manustage vaktsiini. Kui pakendis on kaks erineva suurusega nõela, valige sobiv nõel, et tagada intramuskulaarne manustamine.

### Juhised süstli kasutamisel



Hoidke kinni süstli silindrist, mitte kolvist.

Keerake vastupäeva maha süstli otsakate.



Nõela kinnitamiseks ühendage nõela ühendusots *luer-lock* adapteriga ja keerake veerand ringi päripäeva, kuni tunnete selle lukustumist.

Ärge tõmmake süstli kolbi silindrist välja. Kui see juhtub, ärge vaktsiini manustage.

### Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. jaanuar 2013  
Müügiloa uuendamise kuupäev: 18. september 2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Biooloogiliste toimeainete tootjate nimi ja aadress (NHBA, NadA, fHbp):

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austria

Biooloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress (OMV):

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 toimub ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bexsero süstesuspensioon süstlis  
B-grupi meningokoki vaktsiin (rDNA, komponent, adsorbeeritud)

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

0,5 ml annus sisaldab:

rekombinantne B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e NHBA-/NadA-/fHbp-fusioonvalke	50/50/50 mikrogrammi
välismembraani vesiikuleid (OMV, outer membrane vesicles) B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e tüvest NZ98/254, mõõdetuna poriini (PorA P1,4) sisaldavate valkude koguhulgana	25 mikrogrammi

Adsorbeeritud alumiiniumhüdroksiidile (0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, histidiin, sahharoos, süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon (0,5 ml)

1 nõelteta süstel, mis sisaldab 0,5 ml suspensiooni

1 nõelteta süstel, mis sisaldab 0,5 ml suspensiooni

10 nõelteta süstlit, millest igas sisaldub 0,5 ml suspensiooni

10 nõelteta süstlit, millest igas sisaldub 0,5 ml suspensiooni

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult intramuskulaarseks kasutamiseks.

Enne kasutamist hoolikalt raputada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Bexsero süstesuspensioon  
B-grupi meningokoki vaktsiin  
Intramuskulaarne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 annus (0,5 ml)

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Bexsero süstesuspensioon süstlis

B-grupi meningokoki vaktsiin (rDNA, komponent, adsorbeeritud)

**Enne ravimi teile või teie lapsele manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile ja teie lapsele vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bexsero ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bexsero teile või teie lapsele manustamist
3. Kuidas Bexserot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bexserot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on BEXSERO ja milleks seda kasutatakse

Bexsero on B-grupi meningokoki vaktsiin.

Bexsero sisaldab nelja erinevat B-grupi *Neisseria meningitidis*'e bakteri pinnalt pärinevat komponenti.

Bexserot manustatakse 2 kuu vanustele ja vanematele isikutele kaitseks haiguse eest, mida põhjustavad B-grupi *Neisseria meningitidis*'e bakterid. Need bakterid võivad põhjustada tõsiseid ja mõnikord eluohtlikke infektsioone, nagu meningiit (ajukelme ja seljaaju põletik) ning sepsis (veremürgitus).

Vaktsiin toimib stimuleerides vaksineeritud inimese keha loomulikku kaitsesüsteemi. Selle tulemusena kujuneb välja kaitse haiguse vastu.

#### 2. Mida on vaja teada enne BEXSERO teile või teie lapsele manustamist

##### Bexserot ei tohi kasutada

- kui teie või teie laps on toimeainete või selle vaktsiini mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige enne Bexsero teile või teie lapsele manustamist arsti või meditsiiniõega:

- kui teil või teie lapsel on tõsine infektsioon koos kõrge palavikuga. Sellisel juhul lükatakse vaksineerimine edasi. Mõne väiksema infektsiooni, näiteks külmetuse korral ei pea vaksineerimist edasi lükkama, aga pidage esmalt nõu arsti või meditsiiniõega.
- kui teil või teie lapsel on hemofiilia või mõni muu probleem, mille tõttu ei pruugi veri korralikult hüübida, näiteks verevedeldajate (antikoagulantide) kasutamine. Pidage esmalt nõu arsti või meditsiiniõega.
- kui te saate või teie laps saab ravi, mis blokeerib osa immuunsüsteemist, mida nimetatakse komplemendi aktivatsiooniks (näiteks ravi ekulizumabiga). Isegi kui teid või teie last on

Bexseroga vaksineeritud, on teil või teie lapsel jätkuvalt suurem risk B-grupi *Neisseria meningitidis* bakterite põhjustatud haiguse tekkeks.

- kui teie laps sündis enneaegsena (28. rasedusnädalal või enne seda) ja eriti kui tal esines hingamisraskusi. Nendel imikutel võib esimesel kolmel päeval pärast vaksineerimist sagedamini esineda lühiajalist hingamisseiskust või ebakorrapärast hingamist ning nad võivad vajada erilist jälgimist.
- kui teil või teie lapsel on allergia antibiootikumi kanamütsiini vastu. Võimalik kanamütsiinitase vaktsiinis on madal. Kui teie või teie laps võite olla kanamütsiini suhtes allergilised, pidage esmalt nõu arsti või meditsiiniõega.

Nõelaga süstimise tõttu võib tekkida minestus, minestustunne või muu stressiga seotud reaktsioon. Õelge arstile või meditsiiniõele, kui teil on varem selliseid reaktsioone esinenud.

Bexsero kasutamise kohta üle 50-aastastel andmed puuduvad. Bexsero kasutamise kohta krooniliste meditsiiniliste seisundite või nõrgenenud immuunsusega patsientidel on andmeid piiratud hulgal. Kui teie lapsel on nõrgenenud immuunsus (nt immuunsüsteemi pärssivate ravimite kasutamise, HIV-infektsiooni või keha loomuliku kaitsevõime pärilike defektide tõttu), siis on võimalik, et Bexsero efektiivsus võib olla vähenenud.

Nagu iga vaktsiini puhul, ei pruugi Bexsero kõiki vaksineerituid täielikult kaitsta.

### **Muud ravimid ja Bexsero**

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui teie või teie laps võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid või teile on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Bexserot võib manustada samaaegselt järgmiste vaktsiinikomponentidega: difteeria, teetanus, läkaköha, B-tüüpi *Haemophilus influenzae*, poliomüeliit, B-hepatiit, pneumokokk, leetrid, mumps, punetised, tuulerõuged ja meningokokk A, C, W, Y. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Muude vaktsiinidega samaaegsel süstimisel tuleb Bexserot manustada teiste süstekohtade kaudu.

Arst või meditsiiniõde võib paluda teil Bexsero manustamise ajal ja pärast seda anda lapsele palavikku alandavaid ravimeid. See aitab mõningaid Bexsero kõrvaltoimeid vähendada.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Bexsero manustamist nõu arstiga. Arst võib sellele vaatamata soovitada teile Bexserot manustada, kui teil on oht puutuda kokku meningokokilise infektsiooniga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Bexserol ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Samas võivad mõned loigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” nimetatud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

### **Bexsero sisaldab naatriumkloriidi**

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) annuse kohta, s.t on praktiliselt naatriumivaba.

### **3. Kuidas BEXSEROT kasutada**

Bexserot (0,5 ml) manustab teile või teie lapsele arst või meditsiiniõde. See süstitakse lihasesse, imikute puhul tavaliselt reide ning laste, noorukite ja täiskasvanute puhul õlavarde.

Tuleks kindlasti järgida arsti või meditsiiniõde juhiseid, et teie või teie laps saaksite kõik vajalikud süstid.

#### **Imikud, kes on esimese annuse manustamise ajal 2 kuu kuni 5 kuu vanused**

Teie laps peaks saama kaks või kolm esialgset vaktsiinisüsti ja seejärel lisasüsti (kordusvaktsiini).

- Esimene süst tuleks teha mitte varem kui 2 kuu vanuselt.
- Kui manustatakse kolm esmast annust, peaks süstide vahele jääma vähemalt 1 kuu.
- Kui manustatakse kaks esmast annust, peaks süstide vahele jääma vähemalt 2 kuud.
- Kordusvaktsiin manustatakse 12...15-kuusele lapsele pärast vähemalt 6 kuu möödumist esmase vaktsinatsioonikuuri viimasest süstist. Hilinemise korral ei tohi kordusannust manustada hiljem kui 24 kuu vanuselt.

#### **Imikud, kes on esimese annuse manustamise ajal 6...11 kuu vanused**

6...11-kuused imikud peaksid saama kaks vaktsiinisüsti ja seejärel lisasüsti (kordusvaktsiini).

- Süstide vahele peaks jääma vähemalt 2 kuud.
- Kordusvaktsiin tehakse teisel eluaastal pärast vähemalt 2 kuu möödumist teisest süstist.

#### **Lapsed, kes on esimese annuse manustamise ajal 12...23 kuu vanused**

12...23-kuused lapsed peaksid saama kaks vaktsiinisüsti, millele järgneb lisasüst (kordusvaktsiin).

- Süstide vahele peaks jääma vähemalt 2 kuud.
- Kordusvaktsiin manustatakse 12...23 kuud pärast teist süsti.

#### **Lapsed, kes on esimese annuse manustamise ajal 2...10-aastased**

2...10-aastased lapsed peaksid saama kaks vaktsiinisüsti.

- Süstide vahele peaks jääma vähemalt 1 kuu.
- Lisaks võidakse teha veel üks süst (vaktsiini kordusannus).

#### **Noorukid, kes on esimese annuse manustamise ajal vähemalt 11-aastased, ja täiskasvanud**

Noorukid (alates 11-aastased) ja täiskasvanud peaksid saama kaks vaktsiinisüsti.

- Süstide vahele peaks jääma vähemalt 1 kuu.
- Lisaks võidakse teha veel üks süst (vaktsiini kordusannus).

#### **Üle 50-aastased täiskasvanud**

Üle 50-aastastel täiskasvanutel kasutamise kohta andmed puuduvad. Küsige oma arstilt, kas teile oleks kasulik manustada Bexserot.

Kui teil on Bexsero kohta lisaküsimusi, pidage nõu arsti või meditsiiniõdega.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik vaktsiinid, võib ka see vaktsiin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Bexsero manustamisel teile või teie lapsele võivad teil või teie lapsel (teatatud kõikides vanuserühmades) väga sageli (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st) tekkida järgmised kõrvaltoimed:

- valu/hellus süstekohas, nahapunetus süstekohas, naha paistetust ja naha kõvastumine süstekohas.



Pärast vaktsiini manustamist võivad esineda ka järgmised kõrvaltoimed.

### **Imikud ja lapsed (kuni 10-aastased)**

**Väga sage** (need võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st): palavik ( $\geq 38\text{ °C}$ ), isukaotus, süstekoha hellus (sh tõsine süstekoha hellus, mille tagajärjel hakkab laps nutma, kui süsti saanud jäset liigutada), valu liigestes, nahalööve (12...23-kuustel lastel) (pärast revaktsineerimist esineb aeg-ajalt), unisus, ärrituvus, ebatavaline nutmine, oksendamine (aeg-ajalt pärast revaktsineerimist), kõhulahtisus, peavalu.

**Sage** (need võivad mõjutada kuni 1 inimest 10-st): nahalööve (imikutel ja 2...10-aastastel lastel).

**Aeg-ajalt** (need võivad mõjutada kuni 1 inimest 100-st): kõrge palavik ( $\geq 40\text{ °C}$ ), krambid (sh palavikukrambid), naha kuivus, kahvatus (pärast revaktsineerimist esineb harva).

**Harv** (need võivad mõjutada kuni 1 inimest 1000-st): Kawasaki haigus, mille sümptomid on üle viie päeva kestev palavik ning koos sellega kehatüvel esinev nahalööve, millele mõnikord järgneb kätel ja sõrmedel oleva naha mahakoorumine, paistes lümfisõlmed kaelal, silmade, huulte, kurgu ja keele punetus. Sügelev lööve, nahalööve.

### **Noorukid (alates 11-aastased) ja täiskasvanud**

**Väga sage** (need võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st): valu süstekohas, mis takistab igapäevaste toimingute tegemist, lihas- ja liigesvalu, iiveldus, üldine halb enesetunne, peavalu.

Turustamisaegse kasutamise ajal teatatud kõrvaltoimete hulka kuuluvad järgmised.

Suurenenud lümfisõlmed.

Allergilised reaktsioonid, mille hulka võivad kuuluda huulte, suu, kõri tugev turse (võib põhjustada neelamisraskusi), hingamisraskused koos viliseva hingamisega või kõhaga, lööve, teadvusekaotus ja väga madal vererõhk.

Kollaps (järsku tekkiv lihaskõvumus), tavalisest aeglasem reageerimine või teadvuse kaotus ning kahvatu või sinakat värvi nahk väikelastel.

Minestustunne või minestamine.

Nahalööve (noorukid alates 11 aasta vanusest ja täiskasvanud).

Palavik (noorukid alates 11 aasta vanusest ja täiskasvanud).

Süstekoha reaktsioonid, näiteks vaktsineerimiseks kasutatud jäseme laialdane turse, villid süstekohas või selle ümbruses ning kõva tükk süstekohas (mis võib püsida kauem kui üks kuu).

Kaela jäikusest või ebamugavust põhjustavast tundlikkusest valguse suhtes (fotofoobia), mis viitavad ajukelme ärritusele, on üksikjuhtudel teatatud varsti pärast vaktsineerimist. Need sümptomid on olnud kerged ja mööduva iseloomuga.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vtV lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas BEXSEROT säilitada**

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli sildil pärast „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis ( $2\text{ °C}$ ... $8\text{ °C}$ ). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige arstilt või meditsiiniöelt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Bexsero sisaldab

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

Toimeained:

rekombinantne B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e NHBA-fusioonvalk <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogrammi
rekombinantne B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e NadA-valk <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogrammi
rekombinantne B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e fHbp-fusioonvalk <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogrammi
välismembraani vesiikulid (OMV, outer membrane vesicles) B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e tüvest NZ98/254, mõõdetuna poriini (PorA P1,4 <sup>2</sup> ) sisaldavate valkude koguhulgana	25 mikrogrammi

<sup>1</sup> toodetud *E. coli* rakkudes rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

<sup>2</sup> adsorbeeritud alumiiniumhüdrosiidile (0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

<sup>3</sup> NHBA (neisseriaalne hepariini siduv antigeen), NadA (*Neisseria* adhesiin A), fHbp (faktor H-d siduv valk)

Teised koostisosad:

naatriumkloriid, histidiin, sahharoos ja süstevesi (lisateavet naatriumi kohta vt lõik 2).

### Kuidas Bexsero välja näeb ja pakendi sisu

Bexsero on valge poolläbipaistev suspensioon.

Bexsero on üheannuselises süstlis, koos eraldi nõeltega või ilma; pakendi suurused on 1 ja 10.

Suspensioon on valge poolläbipaistev vedelik.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloo hoidja:

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

### Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

#### 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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

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

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

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

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +44(0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

### Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

### Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Säilitamisel võib suspensiooni sisaldavas süstlis täheldada peent valkjat sadet.

Raputage süstlit enne kasutamist hoolikalt, et moodustuks homogeenne suspensioon.

Vaktsiini tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida veendumaks, et selles ei esine nähtavaid osakesi ja selle värv pole muutunud. Kui märkate vaktsiinis võõrkehi ja/või muutusi selle väljanägemises, ärge manustage vaktsiini. Kui pakendis on kaks erineva suurusega nõela, valige sobiv nõel, et tagada intramuskulaarne manustamine.

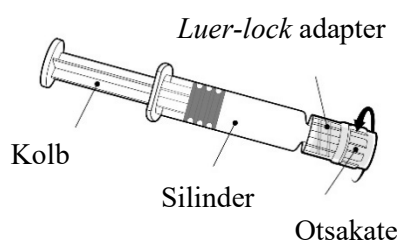
Mitte hoida sügavkülmas.

Bexserot ei tohi samas süstlas teiste vaktsiinidega segada.

Kui teiste vaktsiinidega koos kasutamine on vajalik, tuleb vaktsiinid manustada erinevate süstekohtade kaudu.

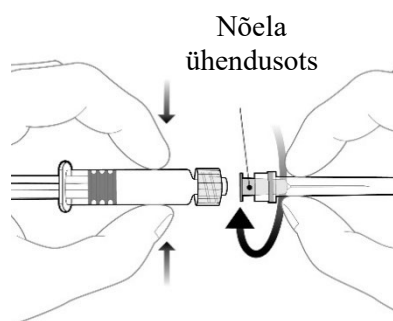
Tuleb olla ettevaatlik veendumaks, et vaktsiini süstitakse ainult intramuskulaarselt.

### Juhised süstli kasutamisel



Hoidke kinni süstli silindrist, mitte kolvist.

Keerake vastupäeva maha süstli otsakate.



Nõela kinnitamiseks ühendage nõela ühendusots *luer-lock* adapteriga ja keerake veerand ringi päripäeva, kuni tunnete selle lukustumist.

Ärge tõmmake süstli kolbi silindrist välja. Kui see juhtub, ärge vaktsiini manustage.

### Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.