

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bexsero szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben
B csoportú Meningococcus vakcina (adszorbeált rDNS-komponensek)

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mikrogramm rekombináns B csoportú *Neisseria meningitidis* NHBA fúziós proteint^{1,2,3} tartalmaz egy 0,5 ml-es adag;
50 mikrogramm rekombináns B csoportú *Neisseria meningitidis* NadA proteint^{1,2,3} tartalmaz egy 0,5 ml-es adag;
50 mikrogramm rekombináns B csoportú *Neisseria meningitidis* fHbp fúziós proteint^{1,2,3} tartalmaz egy 0,5 ml-es adag;
25 mikrogramm külső membránvezikulát (OMV)² tartalmaz egy 0,5 ml-es adag a B csoportú *Neisseria meningitidis* NZ98/254 törzsből, amit a PorA P1.4-t tartalmazó protein összmennyiségével mérnek².

¹ *E. coli* sejtekben rekombináns DNS-technológiával előállítva

² alumínium-hidroxidon adszorbeálva (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (*Neisserial Heparin Binding Antigen*, *Neisseria* heparin kötő antigén), NadA (*Neisseria* adhezin A), fHbp (H-faktor kötő protein)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszpenziós injekció.
Fehér, opálos, folyékony szuszpenzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Bexsero 2 hónapos és annál idősebb személyek B csoportú *Neisseria meningitidis* által okozott invazív meningococcus megbetegedése elleni aktív immunizálására javallott. A vakcinálásnál figyelembe kell venni az invazív megbetegedés különböző életkori csoportokban megfigyelhető hatását és a B csoportú törzsek antigén variabilitásának epidemiológiáját a különböző földrajzi területeken. A meghatározott B csoportú törzsek elleni védelemre vonatkozó információkat lásd az 5.1 pontban. Ezt a vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

1. táblázat: Az adagolás összefoglalása

Életkor az első dózis beadásakor	Alapimmunizálás	Az alapimmunizálás dózisaik közötti intervallumok	Emlékeztető oltás
Csecsemők, 2 hónapos és 5 hónapos kor között^a	Három, egyenként 0,5 ml-es dózis	Legalább 1 hónap	Igen, egy dózis a 12 és 15 hónapos kor közötti életkorban, legalább 6 hónap szünettel az alapimmunizálás és az emlékeztető dózis között ^{b, c}
	Két, egyenként 0,5 ml-es dózis	Legalább 2 hónap	
Csecsemők, 6 hónapos és 11 hónapos kor között	Két, egyenként 0,5 ml-es dózis	Legalább 2 hónap	Igen, egy dózis a második életévben, legalább 2 hónap szünettel az alapimmunizálás és az emlékeztető dózis között ^c
Gyermekek, 12 hónapos és 23 hónapos kor között	Két, egyenként 0,5 ml-es dózis	Legalább 2 hónap	Igen, egy dózis, 12–23 hónap szünettel az alapimmunizálás és az emlékeztető dózis között ^c
Gyermekek, 2 éves és 10 éves kor között	Két, egyenként 0,5 ml-es dózis	Legalább 1 hónap	A hivatalos ajánlások alapján megfontolandó az emlékeztető oltás a meningococcus betegség kockázatának folyamatosan kitett egyének esetében.
Serdülők (11 éves kortól) és felnőttek*			

^a Az első dózist 2 hónapos életkor betöltése után kell beadni. A Bexsero biztonságosságát és hatásosságát 8 hetesnél fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

^b Késés esetén az emlékeztető oltás nem adható be a 24 hónapos életkor betöltése után.

^c Lásd 5.1 pont. A további emlékeztető dózisok szükségességét és időzítését nem állapították meg.

^d Lásd 5.1 pont.

* Nem állnak rendelkezésre adatok 50 évesnél idősebb felnőttekre vonatkozóan.

Az alkalmazás módja

A vakcina mély intramuscularis injekcióként kerül beadásra, csecsemőknek lehetőleg a comb anterolaterális oldalára, idősebb alanyoknál pedig a felkar deltaizmának területére.

Külön beadási helyet kell használni, ha egy időben többféle vakcina kerül beadásra.

A vakcina nem adható be intravénásan, subcutan módon vagy intradermalisan, és nem keverhető más vakcinákkal ugyanabban a fecskendőben.

A vakcina alkalmazás előtti kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Más vakcinákhoz hasonlóan, a Bexsero beadását súlyos, akut, lázas betegségben szenvedő alanyoknál el kell halasztani. Egy kisebb fertőzés (pl. megfázás) fennállása azonban nem indokolja a vakcináció elhalasztását.

Ne fecskendezze be intravascularisan!

Mint minden injekció formájában adható vakcina esetében, a megfelelő gyógyszeres kezelésnek és orvosi felügyeletnek mindig rendelkezésre kell állnia a vakcina beadását követően fellépő anaphylaxiás reakciók kezelésére.

Szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vasovagalis reakciók (ájulás), hyperventilatio vagy stresszel kapcsolatos reakciók fordulhatnak elő a vakcina beadása kapcsán, a tűszúrásra adott pszichés válaszként (lásd 4.8 pont). Fontos megtenni a szükséges óvintézkedéseket, hogy ájulás esetén ne történjen sérülés.

Ez a vakcina nem adható thrombocytopeniában szenvedő személyeknek, illetve semmilyen olyan véralvadási zavar esetén, amely miatt az intramuscularis injekció ellenjavallt lenne, kivéve, ha a lehetséges előny egyértelműen nagyobb, mint a beadás kockázata.

Minden más vakcinához hasonlóan előfordulhat, hogy a Bexsero-val végzett vakcináció sem feltétlenül biztosít védelmet az összes beoltott személy számára.

Nem várható, hogy a Bexsero a B csoportú meningococcus valamennyi cirkuláló törzsével szemben védelmet nyújt (lásd 5.1 pont).

Mint sok vakcina esetében, az egészségügyi szakembereknek tudatában kell lenniük annak, hogy a csecsemők és a (2 évnél fiatalabb) gyermekek vakcinációja után testhőmérséklet-emelkedés fordulhat elő. Lázcsillapítók profilaktikus adása a vakcinációval egyidejűleg és röviddel azt követően csökkentheti a vakcináció utáni lázas reakciók előfordulását és intenzitását. A lázcsillapítók adását a csecsemőkre és a (2 évnél fiatalabb) gyermekekre vonatkozó helyi irányelvek szerint kell megkezdni.

Immunszuppresszív kezelés, genetikai rendellenesség vagy egyéb ok miatt csökkent immunválasz-készségű alanyok csökkent antitestválasszal reagálhatnak az aktív immunizálásra. Rendelkezésre állnak immunogenitási adatok komplementhiányos, aspleniás vagy lép működési zavarban szenvedő egyéneknél (lásd 5.1 pont).

Familiáris komplementhiányban (például C3- vagy C5-hiányban) szenvedő egyének, valamint terminális komplementaktiválást gátló (például ekulizumab) kezelésben részesülő egyének a B csoportú *Neisseria meningitidis* által okozott invazív megbetegedések fokozott kockázatának vannak kitéve, abban az esetben is, ha a Bexsero-val való oltást követően megindul az ellenanyagtermelés.

Nem állnak rendelkezésre adatok a Bexsero 50 évesnél idősebb, illetve kevés adat áll rendelkezésre a Bexsero krónikus egészségügyi problémával küzdő alanyoknál történő alkalmazására vonatkozóan.

Az apnoe esetleges kockázata, illetve a légzés 48–72 órán keresztül történő monitorozásának szükségessége megfontolandó akkor, ha az alapimmunizálást koraszülött (a terhesség 28. hetében vagy az előtt született) csecsemőknél végzik, különösen akkor, ha az anamnézisben éretlen tüdő szerepel. Mivel a vakcináció haszna a csecsemők ezen csoportjában nagy, az oltás beadását nem szabad visszatartani vagy késleltetni.

A gyártás korai szakaszában kanamicin kerül felhasználásra, de a gyártás későbbi szakaszában az kivonásra kerül. Ha jelen van, a kanamicin szintje a végleges vakcinában kevesebb mint 0,01 mikrogramm dózisonként.

A Bexsero biztonságos alkalmazását kanamicin-érzékeny személyek esetében nem igazolták.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Alkalmazás más vakcinákkal együtt

A Bexsero bármely következő vakcina antigénnel adható egyidejűleg akár monovalens, akár kombinációs vakcinaként: diphtheria, tetanus, acellularis pertussis, B típusú *Haemophilus influenzae*, inaktivált poliomyelitis, hepatitis B, heptavalens pneumococcus konjugátum, kanyaró, mumpsz, rubeola, varicella és konjugált A, C, W, Y csoportú meningococcus.

A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az önmagukban adott rutin vakcinákhoz viszonyított nem rosszabb antitestválasz-arányok alapján az együttesen adott rutin vakcinák immunválaszait az egyidejűleg adott Bexsero vakcina nem befolyásolta. Nem konzisztens eredményeket kaptak több vizsgálatban is az inaktivált 2-es típusú poliovírusra és a pneumococcus 6B szerotípus konjugátumra, illetve a pertussis pertaktin antigénre termelt alacsonyabb antitest-titerek is feljegyeztek, de ezek az adatok nem jeleznek klinikailag jelentős kölcsönhatást.

Mivel a Bexsero és a fent említett vakcinák együttadásakor a láz kialakulásának, az injekció beadási helyén kialakuló érzékenységeknek, az étkezési szokások megváltozásának és az irritabilitásnak fokozott a kockázata, lehetőség szerint megfontolandó a vakcinák külön történő beadása. A paracetamol profilaktikus alkalmazása csökkenti a láz előfordulását és súlyosságát anélkül, hogy akár a Bexsero, akár a rutin vakcinák immunogénitását befolyásolná. A paracetamolon kívül más lázcsillapítók immunválaszra gyakorolt hatását nem vizsgálták.

A Bexsero és a fentiekől eltérő vakcinák együttes adását nem vizsgálták.

Ha más vakcinákkal együtt adják, a Bexsero vakcinát külön helyre kell beadni (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem áll rendelkezésre elegendő klinikai adat a terhességi expozícióról.

A terhes nőkre gyakorolt potenciális kockázat nem ismert. A vakcinációt mindamellett nem szabad visszatartani, ha a meningococcus-fertőzés expozíciójának egyértelmű kockázata áll fenn.

Nem volt bizonyíték a maternális vagy magzati toxicitásra, illetve nem tapasztaltak a vemhességet, a maternális viselkedést, a nőtények termékenységét vagy az ellés utáni fejlődést érintő hatást egy olyan vizsgálatban, amelyben nőtény nyulak Bexsero vakcinát kaptak, a humán dózis körülbelül tízszeresében, a testtömeg alapján arányosított ekvivalens mennyiséget tekintve.

Szoptatás

Nem áll rendelkezésre információ a vakcina biztonságosságával kapcsolatban a szoptatás alatt az anyákra és gyermekükre nézve. Az előny-kockázat arányt vizsgálni kell, mielőtt döntés születne a szoptatás alatti immunizálással kapcsolatban.

Nem tapasztaltak mellékhatásokat vakcinált anyanyulaknál vagy utódaiknál a szoptatás 29 napja alatt. A Bexsero immunogén volt a szoptatás előtt vakcinált anyaállatokban, az utódokban pedig antitesteket mutattak ki, de az antitestszintet nem határozták meg a tejben.

Termékenység

Nincsenek humán termékenységi adatok.

Állatkísérletekben nem tapasztaltak a nőstény termékenységre gyakorolt hatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Bexsero nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindamelllett a 4.8 „Nemkívánatos hatások, mellékhatások” pontban említett hatások közül néhány átmenetileg befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Bexsero biztonságosságát 17 vizsgálatban, ebből 10 randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, 10 565 olyan vizsgálati alanyánál (2 hónapos kortól), aki legalább egy dózis Bexsero-t kapott. A Bexsero-t kapók között 6837 csecsemő és kisgyermek (2 éves kor alatt), 1051 gyermek (2–10 éves), illetve 2677 serdülő és felnőtt volt. Azok közül a vizsgálati alanyok közül, akik csecsemőként Bexsero alapimmunizálást kaptak, 3285-en kaptak a második életévükben emlékeztető dózist.

A csecsemőknél és gyermekeknél (2 éves kor alatt) a klinikai vizsgálatokban megfigyelt leggyakoribb helyi és szisztémás mellékhatás az injekció beadási helyének érzékenysége és erythemája, valamint a láz és az irritabilitás volt.

A klinikai vizsgálatokban a 2, 4 és 6 hónapos életkorban beoltott csecsemők esetében a vizsgálati alanyok 69–79%-ánál számoltak be lázról (≥ 38 °C) olyankor, amikor a Bexsero vakcinát rutin vakcinákkal együtt adták be (amelyek a következő antigéneket tartalmazták: pneumococcus heptavalens konjugátum, diphtheria, tetanus, acellularis pertussis, hepatitis B, inaktivált poliomyelitis és B típusú *Haemophilus influenzae*), miközben a rutin vakcinákat önmagában kapó vizsgálati alanyoknál 44–59% volt ez a gyakoriság. A lázcsillapítók alkalmazásának magasabb arányát is jelentették azoknál a csecsemőknél, akiket a Bexsero vakcinával és rutin vakcinákkal oltottak be. Amikor a Bexsero vakcinát önmagában adták, a láz gyakorisága hasonló volt a klinikai vizsgálatok során csecsemőknél alkalmazott rutin vakcinákhoz társuló láz gyakoriságához. A láz előfordulása általában előre jelezhető mintát követett, amely többségében a vakcinációt követő nappal megszűnt.

A serdülőknél és felnőtteknél megfigyelt leggyakoribb helyi és szisztémás mellékhatás az injekció beadási helyének fájdalma, rossz közérzet és fejfájás volt.

A vakcinálási sorozat egymást követő dózisainál nem figyelték meg a mellékhatások előfordulásának vagy súlyosságának növekedését.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A legalább valószínűsíthetően a vakcinációhoz társuló (az alapimmunizálást vagy az emlékeztető dózist követő) mellékhatások gyakoriságuk alapján kerülnek felsorolásra.

A gyakoriságok meghatározása a következő:

Nagyon gyakori: ($\geq 1/10$)

Gyakori: ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)

Nem gyakori:	($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Ritka:	($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)
Nagyon ritka:	($< 1/10\ 000$)
Nem ismert:	(a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A klinikai vizsgálati jelentéseken felül a Bexsero forgalomba hozatalát követően világszerte önkéntes alapon beérkezett mellékhatás jelentések is szerepelnek a listában. Mivel ezeket a reakciókat bizonytalan méretű populációból önkéntes alapon jelentették, nem mindig lehetséges gyakoriságuk megbízható becslése, így következésképpen a „nem ismert” gyakorisági kategóriában kerülnek felsorolásra.

Csecsemők és gyermekek (10 éves korig)

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: lymphadenopathia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: allergiás reakciók (beleértve az anafilaxiás reakciókat is)

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: evészavar

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: álmoság, szokatlan sírás, fejfájás

Nem gyakori: görcsrohamok (beleértve a lázas görcsrohamokat is)

Nem ismert: hypotóniás-hyporesponsív epizód, meningeális irritáció (a meningeális irritáció jeleit, mint a nyakmerevséget vagy a photophóbiát szórványosan jelentették röviddel az oltást követően. Ezek a tünetek enyhék és átmeneti jellegűek voltak).

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: sápadtság (emlékeztető oltás után ritka)

Ritka: Kawasaki-betegség

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: hasmenés, hányás (emlékeztető oltás után nem gyakori)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: kiütés (12–23 hónapos kisgyermekek) (emlékeztető oltás után nem gyakori)

Gyakori: kiütés (2–10 éves csecsemők és gyermekek)

Nem gyakori: ekcéma

Ritka: urticaria

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: arthralgia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: láz ($\geq 38\text{ °C}$), az injekció beadási helyének érzékenysége (beleértve az injekció beadási helyének kifejezett érzékenységét, amely sírással jár az oltott végtag mozgatásakor), az injekció beadási helyének erythemája, az injekció beadási helyének duzzanata, az injekció beadási helyének induratiója, irritabilitás

Nem gyakori: láz ($\geq 40\text{ °C}$)

Nem ismert: reakciók az injekció beadásának helyén (beleértve az oltott végtag kiterjedt duzzanatát, hólyagokat az injekció beadási helyén vagy körülötte és az injekció helyén kialakuló csomót, ami több mint egy hónapig fennállhat).

Serdülők (11 éves kortól) és felnőttek

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: lymphadenopathia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: allergiás reakciók (beleértve az anafilaxiás reakciókat is)

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: fejfájás

Nem ismert: ájulás vagy vasovagalis válasz az injekcióra, meningeális irritáció (a meningeális irritáció jeleit, mint a nyakmerevséget vagy a photophobiát szórványosan jelentették röviddel az oltást követően. Ezek a tünetek enyhék és átmeneti jellegűek voltak).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: hányinger

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: bőrkiütés

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: myalgia, arthralgia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: az injekció beadási helyének fájdalma (beleértve az injekció beadási helyének erős fájdalmát, amely azzal jár, hogy a beteg nem tudja rendes napi tevékenységét elvégezni), az injekció beadási helyének duzzanata, az injekció beadási helyének induratiója, az injekció beadási helyének erythemája, rossz közérzet

Nem ismert: láz, reakciók az injekció beadásának helyén (beleértve az oltott végtag kiterjedt duzzanatát, hólyagokat az injekció beadási helyén vagy körülötte és az injekció helyén kialakuló csomót, ami több mint egy hónapig fennállhat).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolásra vonatkozó tapasztalatok korlátozottak. Túlادagolás esetén az életfunkciók monitorozása és a lehetséges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: meningococcus-vakcinák, ATC-kód: J07AH09

Hatásmechanizmus

A Bexsero vakcinával történő immunizáció célja olyan baktericid antitestek termelésének serkentése, amelyek felismerik az NHBA, NadA, fHbp és PorA P1.4 (a külső membránvezikula összetevőben jelen lévő immundomináns antigén) vakcina antigéneket, és amelyek várhatóan védelmet nyújtanak az invazív meningococcus betegséggel szemben. Mivel ezek az antigének eltérő módon expresszálódnak a különböző törzsek felszínén, azok a meningococcusok, amelyek elégséges mértékben expresszálják ezeket, elpusztulnak a vakcina hatására képződött antitestektől. A meningococcus-antigén-tipizáló

rendszer (Meningococcal Antigen Typing System, MATS) azért fejlesztették ki, hogy a B csoportú meningococcus baktériumok különböző törzseinek antigénprofilját összefüggésbe hozzák a törzsek elpusztításával a humán komplement alkalmazásával végzett szérumbaktericid vizsgálatban (hSBA). Egy körülbelül 1000, különböző B csoportú invazív meningococcus izolátumon – amelyet 2007-2008-ban gyűjtöttek öt európai országban – végzett felmérés eredményei szerint a B csoportú meningococcus izolátumok (országától függően) 73–87%-a rendelkezett olyan, megfelelő MATS antigénprofillal, amelyre a vakcina hatása kiterjedt. Összességében a körülbelül 1000 törzs 78%-a (95%-os CI: 63–90) volt valószínűsíthetően fogékony a vakcina által indukált antitestekre.

Klinikai hatásosság

A Bexsero hatásosságát nem vizsgálták klinikai vizsgálatokban. A vakcina hatásosságára az egyes vakcina antigénekre adott szérumbaktericid antitestválasz kiváltásának kimutatásával következtettek (lásd Immunogenitás pont). A vakcina hatásosságát és hatását kimutatták valós életbeli körülmények között.

Az oltás hatása a betegség incidenciájára

Az Egyesült Királyságban a Bexsero-t 2015 szeptemberében bevezették a nemzeti immunizációs programba, csecsemőknél, két adagos oltási sorozattal (2 és 4 hónapos korban), amit egy emlékeztető oltás követett (12 hónapos korban). Ennek kapcsán a Public Health England országos szinten a teljes születési kohorszt magában foglaló, 3 éves megfigyeléses vizsgálatot végzett.

A program 3 évét követően a B csoportú *Neisseria meningitidis* által okozott invazív meningococcus-megbetegedések statisztikailag szignifikáns, 75%-os csökkenése volt megfigyelhető (incidenciaarány 0,25 [95%-os CI: 0,19; 0,36]) azok körében, akik csecsemőként beletartoztak a védőoltási program kohorszába, függetlenül oltottsági státuszuktól vagy a B csoportú meningococcus ellen várható védettségétől.

Dél-Ausztráliában több mint 30 000 fő 16–19 éves tanuló (91%-uk középiskolás) kapott két dózis Bexsero vakcinát, egy–három hónapos beadási időközzel. Egy megszakított idősoros elemzésben statisztikailag szignifikáns, 71%-os csökkenést figyeltek meg (95%-os CI: 15; 90) a MenB IMD esetek számában a kétéves utánkövetés alatt (2017 júliusától 2019 júniusáig).

Immunogenitás

Az egyes vakcina antigénekre – NadA, fHbp, NHBA és PorA P1.4 – adott szérumbaktericid antitestválaszt négy B csoportú meningococcus referenciatörzs készletének alkalmazásával értékelték. Az ezen törzsek elleni baktericid antitesteket a komplementforrásként humán szérumot alkalmazó szérumbaktericid vizsgálat (hSBA) mérték. Nem állnak rendelkezésre adatok az NHBA-hoz használt referenciatörzset alkalmazó összes vakcina adagolási rendből.

A legtöbb elsődleges immunogenitási vizsgálat randomizált, kontrolllos, multicentrumos klinikai vizsgálat volt. Az immunogenitást csecsemőknél, gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél értékelték.

Immunogenitás csecsemőknél és gyermekeknél

Csecsemőknél végzett vizsgálatokban a résztvevők három dózis Bexsero vakcinát kaptak vagy 2, 4 és 6, vagy 2, 3 és 4 hónapos korban, illetve emlékeztető dózist a második életévben, legkorábban 12 hónapos korban. Szérummintát vettek a vakcináció előtt, egy hónappal a harmadik vakcinációt követően (lásd 2. táblázat), és egy hónappal az emlékeztető vakcináció után (lásd 3. táblázat) is. Egy kiterjesztett vizsgálatban az immunválasz perzisztenciáját értékelték egy évvel az emlékeztető dózis után (lásd 3. táblázat). Egy másik klinikai vizsgálatban 2-5 hónapos csecsemőknél értékelték az egy emlékeztető oltással kiegészített két vagy három adagos oltási sorozat immunogenitását. A két dózis utáni immunogenitást egy csecsemőknél végzett másik vizsgálatban szintén dokumentálták, amelyben a csecsemők kora a bevonáskor 6–8 hónap volt (lásd 4. táblázat).

Olyan, korábban nem vakcinált gyermekek is kaptak két dózist a második életévben, akiknél az antitest-perzisztenciát a második dózis után egy évvel mérték meg (lásd 4. táblázat).

Immunogenitás 2–5 hónapos csecsemőknél

Háromadagos alapimmunizálás, melyet egy emlékeztető oltás követ

Az egy hónappal a három dózis Bexsero vakcina után mért immunogenitási eredményeket – amelyeket a 2, 3 és 4, illetve a 2, 4 és 6 hónapos korban adtak be – a 2. táblázat foglalja össze. A meningococcus referenciatörzsekkel szembeni baktericid antitestválaszok egy hónappal a harmadik vakcináció után az fHbp, a NadA és a PorA P1.4 antigének esetében mindkét Bexsero vakcinációs ütemezés mellett magasak voltak. Az NHBA antigénnel szembeni baktericid válasz is magas volt a 2, 4 és 6 hónapos adagolási rend alapján beoltott csecsemők esetében, de ez az antigén kevésbé tűnt immunogénnek a 2, 3, 4 hónapos adagolási rendben. Az NHBA antigén ennél az adagolási rendnél tapasztalt, csökkent immunogenitásának klinikai következményei nem ismertek.

2. táblázat: Szérumbaktericid antitestválasz 1 hónappal a harmadik dózis Bexsero vakcinációt követően, amelyet a 2, 3, 4, illetve 2, 4 és 6 hónapos korban adtak

Antigén		V72P13 vizsgálat 2, 4, 6 hónap	V72P12 vizsgálat 2, 3, 4 hónap	V72P16 vizsgálat 2, 3, 4 hónap
fHbp	szeropozitív %* (95%-os CI)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	hSBA GMT** (95%-os CI)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	szeropozitív % (95%-os CI)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	hSBA GMT (95%-os CI)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	szeropozitív % (95%-os 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	szeropozitív % (95%-os CI)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	hSBA GMT (95%-os CI)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

* szeropozitív % = azon alanyok aránya, akik elérték a hSBA \geq 1:5 értéket.

** GMT = geometriai átlagtiter (geometric mean titer).

A baktericid antitest-perzisztenciára vonatkozó adatokat 8 hónappal a 2, 3 és 4 hónapos korban adott Bexsero vakcináció, illetve 6 hónappal a 2, 4 és 6 hónapos korban adott Bexsero vakcináció után (emlékeztető oltás előtti időpont), továbbá az emlékeztető oltás adatait a 12 hónapos korban beadott negyedik dózis Bexsero vakcina után a 3. táblázat foglalja össze. Az egy évvel az emlékeztető dózis utáni immunválasz-perzisztenciára vonatkozó adatok szintén a 3. táblázatban kerülnek bemutatásra.

3. táblázat: Szérumbaktericid antitestválaszok a 2, 3 és 4, illetve a 2, 4 és 6 hónapos korban adott alapimmunizálás után 12 hónapos korban adott emlékeztető oltást követően, illetve a baktericid antitest-perzisztencia egy évvel az emlékeztető oltás után

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

* az emlékeztető oltás előtti időpont a baktericid antitest-perzisztenciát mutatja 8 hónappal a 2, 3 és 4 hónapos korban adott Bexsero vakcinációt, illetve 6 hónappal a 2, 4 és 6 hónapos korban adott Bexsero vakcinációt követően.

** szeropozitív % = azon alanyok aránya, akik elérték a hSBA \geq 1:5 értéket.

*** GMT = geometriai átlagtiter (geometric mean titer).

A PorA P1.4 és fHbp antigének elleni antitestek titerének csökkenését figyelték meg (9-10%, illetve 12-20% értékig a hSBA \geq 1:5 értékű alanyoknál) egy további vizsgálatban, amelyben olyan 4 éves gyermekeket értékelték, akik teljes alapimmunizálást és emlékeztető sémát kaptak csecsemőként. Ugyanebben a vizsgálatban egy további dózissra kialakuló válasz az immunmemóriát jelezte, mivel az alanyok 81-95%-a elérte a hSBA \geq 1:5 szintet a PorA P1.4 ellen és 97-100%-a fHbp antigének ellen a további oltást

követően. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentőségét, illetve a hosszabb távú protektív immunitás fenntartásához további emlékeztető dózisok szükségességét nem igazolták.

Kétadagos alapimmunizálás, melyet egy emlékeztető oltás követ

Egy további III. fázisú klinikai vizsgálatban vizsgálták az immunogenitást két- (3,5 hónapos és 5 hónapos korban beadott) vagy háromadagos (2,5 hónapos, 3,5 hónapos és 5 hónapos korban beadott) Bexsero alapimmunizálás, és egy emlékeztető oltás után azoknál a csecsemőknél, akiknél 2-5 hónapos kor között kezdték meg az oltássorozatot. A szeropozitív alanyok százalékos aránya (azaz akik legalább 1:4-es hSBA-t értek el) 44% és 100% között volt egy hónappal a második adag beadása után és 55% és 100% között volt egy hónappal a harmadik adag beadását követően. Az utolsó adag beadása után 6 hónappal beadott emlékeztető oltás után 1 hónappal a szeropozitív alanyok százalékos aránya 87% és 100% között volt a kétadagos oltási sorozat esetében, és 83% és 100% között volt a háromadagos oltási sorozat esetében.

Az antitestek jelenlétét egy kiterjesztett, 3-4 éves életkorú gyermekeknél végzett vizsgálatban értékelték. Az alanyok összevethető százaléka volt szeropozitív 2-3 évvel a korábban beadott, vagy kétadagos oltási sorozat után, melyet egy Bexsero emlékeztető oltás követett (35% és 91% közötti érték) vagy háromadagos oltási sorozat után, melyet egy emlékeztető oltás követett (36% és 84% közötti érték). Ugyanebben a vizsgálatban 2-3 évvel az emlékeztető oltás után beadott kiegészítő oltásra adott válasz immunológiai memória meglétét jelzi, az összes Bexsero antigénre adott jelentős antitest válasz alapján, a felsorolás sorrendjében 81%-100%-os és 70%-99%-os értékekkel. Ezek a megfigyelések konzisztensek voltak a csecsemőkorban adott megfelelő alapimmunizálással mind a kétadagos, mind a háromadagos alapimmunizálási sorozat esetében, melyet egy Bexsero emlékeztető oltás követett.

Immunogenitás 6–11 hónapos csecsemőknél és 12–23 hónapos gyermekeknél

Az immunogenitást 6 hónap és 23 hónap közötti életkorú gyermekeknek két hónap különbséggel adott két dózis után két vizsgálatban dokumentálták, amelyek eredményeit a 4. táblázat foglalja össze. Az egyes vakcina antigének elleni szerológiai válaszarányok és a hSBA GMT magasak voltak, és hasonlóak a 6–8 hónapos csecsemőknek, illetve a 13–15 hónapos gyermekeknek adott kétdózisos sorozat utáni értékekhez. A 4. táblázat a 13 és 15 hónapos korban kapott két adag után egy évvel tapasztalható antitest-perzisztenciát is összegzi.

4. táblázat: Szérumbaktericid antitestválaszok a 6 és 8 hónapos korban vagy 13 és 15 hónapos korban kapott Bexsero vakcinációt követően, illetve baktericid antitest-perzisztencia egy évvel a 13 és 15 hónapos korban kapott két adag után

Antigén		Kor	
		6–11 hónapos kor	12–23 hónapos kor
		Vakcinálási kor	
		6, 8 hónap	13, 15 hónap
fHbp	<u>1 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív %* (95%-os CI) hSBA GMT** (95%-os CI)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	<u>12 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív % (95%-os CI) hSBA GMT (95%-os CI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	<u>1 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív % (95%-os CI) hSBA GMT (95%-os CI)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	<u>12 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív % (95%-os CI) hSBA GMT (95%-os CI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	<u>1 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív % (95%-os CI) hSBA GMT (95%-os CI)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	<u>12 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív % (95%-os CI) hSBA GMT (95%-os CI)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	<u>1 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív % (95%-os CI) hSBA GMT (95%-os CI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	<u>12 hónappal a 2. dózis után</u> szeropozitív % (95%-os CI) hSBA GMT (95%-os CI)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

* szeropozitív % = azon alanyok aránya, akik hSBA \geq 1:4 értéket értek el (6-11 hónapos korban), illetve hSBA \geq 1:5 értéket értek el (12-23 hónapos és 2-10 éves korban).

** GMT = geometriai átlagtiter (geometric mean titer).

Immunogenitás 2–10 éves gyermekeknél

Egy kiindulási III. fázisú klinikai vizsgálatban és annak kiterjesztésében az egy vagy két hónapos különbséggel beadott két Bexsero-adag utáni immunogenitást értékelték 2-10 éves gyermekeknél. A kiindulási vizsgálatban, melynek eredményei az 5. táblázatban kerültek összefoglalásra, a résztvevők a Bexsero két adagját két hónapos különbséggel kapták meg. A szerológiai válaszarányok és a hSBA GMT-k a gyermekekben magasak voltak mindegyik vakcina antigénre a 2 adagos oltási sorozat után (5. táblázat).

5. táblázat: Szérumbaktericid antitestválaszok a 2-10 éves korban beadott Bexsero második adagjának beadása után 1 hónappal, a 0, 2 hónapos oltási sort követve

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

* Szeropozitív % = azon alanyok százalékos aránya, akik hSBA \geq 1:4 értéket (az fHbp, NadA, PorA P1.4 antigének referenciatörzseivel szemben) és hSBA \geq 1:5 értéket értek el (az NHBA antigén referenciatörzsével szemben).

** GMT = geometriai átlagtiter (geometric mean titer).

A kiterjesztéses vizsgálatban, amelyben a Bexsero két adagját egy hónap különbséggel adták be korábban nem vakcinált gyermekeknek, az alanyok nagy százaléka szeropozitív volt egy hónappal a második adag beadását követően. A korai immunválaszt is megvizsgálták az első adag után. A szeropozitív alanyok (azaz akik legalább 1:4 hSBA értéket értek el) százalékos aránya a vizsgált törzsek esetében 46% és 95% közötti tartományban volt egy hónappal az első adag beadását követően, és 69% és 100% közötti tartományban volt egy hónappal a második adag beadását követően (6. táblázat).

6. táblázat: Szerumbaktericid antitestválaszok 2–10 éves korban beadott Bexsero második adagjának beadása után 1 hónappal, a 0, 1 hónapos oltási sort követve

Antigén		35-47 hónapos kor	4-7 éves kor	8-10 éves kor
fHbp	Szeropozitív %* (95%-os CI)	N = 98 100% (96,3-100)	N = 54 98% (90,1-99,95)	N = 34 100% (89,7-100)
	hSBA GMT** (95%-os CI)	107 (84-135)	76,62 (54-108)	52,32 (34-81)
NadA	Szeropozitív % (95%-os CI)	N = 98 100% (96,3-100)	N = 54 100% (93,4-100)	N = 34 100% (89,7-100)
	hSBA GMT (95%-os CI)	631 (503-792)	370,41 (264-519)	350,49 (228-540)
PorA P1.4	Szeropozitív % (95%-os CI)	N = 98 100% (96,3-100)	N = 54 100% (93,4-100)	N = 33 100% (89,4-100)
	hSBA GMT (95%-os CI)	34 (27-42)	30,99 (28-49)	30,75 (20-47)
NHBA	Szeropozitív % (95%-os 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%-os CI)	12 (7,57-18)	9,33 (5,71-15)	12,35 (6,61-23)

* Szeropozitív % = azon alanyok százalékos aránya, akik hSBA \geq 1:4 értéket (az fHbp, NadA, PorA P1.4 antigének referenciatörzseivel szemben) és hSBA \geq 1:5 értéket értek el (az NHBA antigén referenciatörzsével szemben).

** GMT = geometriai átlagtiter (geometric mean titer).

Ugyanez a kiterjesztéses vizsgálat az antitest perzisztenciát és az emlékeztető oltásra adott választ is értékelte azoknál a gyermekeknél, akik 2-5, vagy 6-10 éves életkorban részesültek a kétadagos alapimmunizálásban. 24-36 hónap elteltével a szeropozitív alanyok százaléka (azaz akik legalább 1:4 hSBA értéket értek el) csökkent, a vizsgált törzsek esetében 21% és 74% közötti tartományban volt a 4-7 éves gyermekek esetében, és 47% és 86% közötti tartományban volt a 8-12 éves gyermekek esetében. Az alapimmunizálás után 24-36 hónappal beadott emlékeztető adagra fellépő immunválasz az immunmemória kialakulását jelezte, mivel a szeropozitív alanyok százalékos aránya a vizsgált törzsek esetében 93% és 100% közötti tartományban volt a 4-7 éves gyermekek esetében, és 96% és 100% közötti tartományban volt a 8-12 éves gyermekek esetében.

Immunogenitás serdülőknél (11 éves kortól) és felnőtteknél

A serdülők két dózis Bexsero vakcinát kaptak egy, két vagy hat hónapos időintervallummal az egyes dózisok között. Ezeket az adatokat az 7. és 8. táblázat foglalja össze.

Felnőttek körében végzett vizsgálatokban az adatokat két dózis Bexsero vakcina adása után vették fel, egy hónapos, illetve két hónapos intervallummal az egyes dózisok között (lásd 9. táblázat).

A két dózis egy vagy két hónapos intervallummal történő adásának vakcinálási ütemezése hasonló immunválaszt adott a felnőtteknél és a serdülőknél egyaránt. Hasonló válaszokat figyeltek meg azoknál a serdülőknél is, akik két dózis Bexsero vakcinát kaptak hat hónapos időintervallummal.

7. táblázat: Szérumbaktericid antitestválaszok serdülőknél egy hónappal a két dózis Bexsero vakcina beadását követően, amely különböző kétdózisú ütemezés szerint történt, illetve baktericid antitest-perzisztencia 18–23 hónappal a második dózis után

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

* szeropozitív % = azon alanyok százalékos aránya, akik elérték a hSBA \geq 1:4 értéket.

** GMT = geometriai átlagtiter (geometric mean titer).

A serdülők bevonásával végzett vizsgálatban a két dózis Bexsero vakcinát követő baktericid választ az 1:4 alatti, illetve az 1:4-nél nagyobb vagy azzal egyenlő kiindulási hSBA-érték szerint rétegezték. A szerológiai válaszarányokat és azon alanyok százalékos arányát, akik a kiindulási értékhez képest legalább négyszeres hSBA-titer emelkedést mutattak egy hónappal a második dózis Bexsero vakcina után, a 8. táblázat foglalja össze. A Bexsero vakcinációt követően az alanyok nagy százaléka szeropozitív volt, és a hSBA-titer négyszeres emelkedését érte el, függetlenül a vakcináció előtti állapotától.

8. táblázat: Szerológiai választ és a baktericid-titerek legalább négyszeres emelkedését mutató serdülők aránya egy hónappal a két dózis Bexsero vakcinációt követően, amelyeket különböző kétdózis adagolási rendek szerint adtak be – a vakcináció előtti titerek szerint rétegezve

Antigén			0, 1 hónap	0, 2 hónap	0, 6 hónap
fHbp	szeropozitív %* a 2. dózis után (95%-os CI)	vakcináció előtti titer < 1:4	N=369 100% (98–100)	N=179 100% (98–100)	N=55 100% (94–100)
		vakcináció előtti titer ≥ 1:4	N=269 100% (99–100)	N=140 100% (97–100)	N=31 100% (89–100)
	4-szeres emelkedés a 2. dózis után, % (95%-os CI)	vakcináció előtti titer < 1:4	N=369 100% (98–100)	N=179 100% (98–100)	N=55 100% (94–100)
		vakcináció előtti titer ≥ 1:4	N=268 90% (86–93)	N=140 86% (80–92)	N=31 90% (74–98)
NadA	szeropozitív % a 2. dózis után (95%-os CI)	vakcináció előtti titer < 1:4	N=427 100% (99–100)	N=211 99% (97–100)	N=64 98% (92–100)
		vakcináció előtti titer ≥ 1:4	N=212 100% (98–100)	N=109 100% (97–100)	N=22 100% (85–100)
	4-szeres emelkedés a 2. dózis után, % (95%-os CI)	vakcináció előtti titer < 1:4	N=426 99% (98–100)	N=211 99% (97–100)	N=64 98% (92–100)
		vakcináció előtti titer ≥ 1:4	N=212 96% (93–98)	N=109 95% (90–98)	N=22 95% (77–100)
PorA P1.4	szeropozitív % a 2. dózis után (95%-os CI)	vakcináció előtti titer < 1 :4	N=427 100% (98–100)	N=208 100% (98–100)	N=64 100% (94–100)
		vakcináció előtti titer ≥ 1:4	N=212 100% (98–100)	N=111 100% (97–100)	N=22 100% (85–100)
	4-szeres emelkedés a 2. dózis után, % (95%-os CI)	vakcináció előtti titer < 1:4	N=426 99% (98–100)	N=208 100% (98–100)	N=64 100% (94–100)
		vakcináció előtti titer ≥ 1:4	N=211 81% (75–86)	N=111 77% (68–84)	N=22 82% (60–95)
NHBA	szeropozitív % a 2. dózis után (95%-os CI)	vakcináció előtti titer < 1:4	N=2 100% (16–100)	N=9 100% (66–100)	-
		vakcináció előtti titer ≥ 1:4	N=44 100% (92–100)	N=37 100% (91–100)	-
	4-szeres emelkedés a 2. dózis után, % (95%-os CI)	vakcináció előtti titer < 1:4	N=2 100% (16–100)	N=9 89% (52–100)	-
		vakcináció előtti titer ≥ 1:4	N=44 30% (17–45)	N=37 19% (8–35)	-

* szeropozitív % = azon alanyok százalékos aránya, akik elérték a hSBA ≥ 1:4 értéket.

A serdülők vizsgálatához az antitestperzisztencia-adatokat egy kiterjesztéses III. fázisú vizsgálat szolgáltatta. Körülbelül 7,5 évvel a kétadagos alapimmunizálási sorozatot követően a ≥ 1:4 hSBA értékkel rendelkező alanyok aránya csökkent, a vizsgált törzsek esetében 29% és 84% közötti tartományban volt. Az alapimmunizálási sorozat után 7,5 évvel beadott emlékeztető oltásra adott válasz az immunmemória kialakulását jelzi, mivel a ≥ 1:4 hSBA értéket elért alanyok százalékos aránya a vizsgált törzsek esetében 93% és 100% között volt.

Ugyanez a vizsgálat serdülők esetében egy kiegészítő III. fázisú kiindulási vizsgálatból származó antitest perzisztencia adatait értékelte. Körülbelül 4 évvel a kétadagos alapimmunizálási sorozat után, a ≥ 1:5 hSBA értékkel rendelkező alanyok aránya általában csökkent a vizsgált törzsek esetében a második adag beadását követően mért 68% és 100% közötti értékről 9% és 84% közötti értékre. Az

alapimmunizálási sorozat után 4 évvel beadott emlékeztető adagra adott válasz az immunmemória kialakulását jelzi, mivel a $\geq 1:5$ hSBA értékkel rendelkező alanyok aránya a vizsgált törzsek esetében 92% és 100% között volt.

9. táblázat: Szérumbaktericid antitestválaszok felnőttknél két dózis Bexsero vakcina beadását követően, amely különböző kétdózisú ütemezés szerint történt

Antigén		0, 1 hónap	0, 2 hónap
fHbp	1 hónappal a 2. dózis után	N=28	N=46
	szeropozitív %* (95%-os CI)	100% (88–100)	100% (92–100)
	hSBA GMT** (95%-os CI)	100 (75–133)	93 (71–121)
NadA	1 hónappal a 2. dózis után	N=28	N=46
	szeropozitív % (95%-os CI)	100% (88–100)	100% (92–100)
	hSBA GMT (95%-os CI)	566 (338–948)	144 (108–193)
PorA P1.4	1 hónappal a 2. dózis után	N=28	N=46
	szeropozitív % (95%-os CI)	96% (82–100)	91% (79–98)
	hSBA GMT (95%-os CI)	47 (30–75)	32 (21–48)

* szeropozitív % = azon alanyok százalékos aránya, akik elérték a hSBA $\geq 1:4$ értéket.

** GMT = geometriai átlagtiter (geometric mean titer).

Az NHBA antigénre adott szérum baktericid antitestválaszt nem értékelték ki.

Immunogenitás különleges betegcsoportokban

Komplementhiányos, aspleniás vagy lépműködési zavarban szenvedő gyermekek és serdülők

Egy III. fázisú klinikai vizsgálatban komplementhiányban szenvedő (40), aspleniás vagy lépműködési zavarban szenvedő (107) 2–17 éves gyermekek és serdülők, valamint korban illesztett egészséges alanyok (85) 2 adag Bexsero-t kaptak, két hónap eltéréssel. A 2 adagos oltási sorozat után 1 hónappal a komplementhiányban szenvedő, valamint az aspleniás vagy lépműködési zavarban szenvedő egyének közül a $\geq 1:5$ hSBA-titerrel rendelkező alanyok aránya sorrendben 87% és 97% volt a fHbp antigénre, 95% és 100% volt a NadA antigénre, 68% és 86% a PorA P1.4 antigénre, 73% és 94% volt a NHBA antigénre, amely ezeknél az immunhiányos személyeknél az immunválasz kialakulását jelzi. A $\geq 1:5$ hSBA-titerrel rendelkező egészséges személyek százalékos aránya 98% volt a fHbp antigénre, 99% a NadA antigénre, 83% a PorA P1.4 antigénre és 99% a NHBA antigénre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt adagolású dózistoxicitási, illetve a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Hisztidin
Szacharóz
Injekcióhoz való víz

Az adszorbenssel kapcsolatban lásd a 2. pontot.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,5 ml szuszpenzió (I-es típusú üveg) előretöltött fecskendőben, butilgumiból készült dugattyúval és gumi védőkupakkal.

Az előretöltött fecskendő védőkupakja és gumidugattyúja, valamint az injekciós üveg gumidugója szintetikus gumiból készült.

1 és 10 fecskendőt tartalmazó csomag, tüllel vagy tű nélkül.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

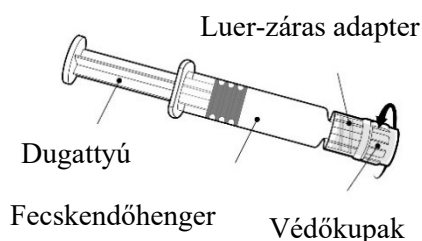
6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A tárolás során finom törtfehér üledék képződése figyelhető meg a szuszpenziót tartalmazó előretöltött fecskendőben.

Használat előtt az előretöltött fecskendőt alaposan fel kell rázni, hogy homogén szuszpenzió alakuljon ki.

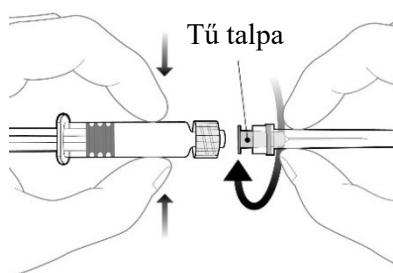
Alkalmazás előtt a vakcinát vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy nincs-e benne szemcsés anyag, illetve nem színeződött-e el. Ha bármilyen idegen szemcsés anyagot és/vagy a fizikai megjelenés változását észleli, ne adja be a vakcinát. Ha a csomagolásban két eltérő hosszúságú tű található, azt a tűt kell választani, amelyik megfelelő az intramuscularis beadáshoz.

Az előretöltött fecskendő használata



A fecskendőt a hengerénél és ne a dugattyújánál fogva vegye kézbe.

Csavarja le a fecskendő védőkupakját az óramutató járásával ellentétes irányban.



A tű felhelyezése: csatlakoztassa a tű talpát a Luer-záras adapterhez, és forgassa el negyedfordulattal az óramutató járásával egyező irányba, amíg azt nem érzi, hogy rögzült.

Ne húzza ki a dugattyút a fecskendő hengeréből. Ha ez véletlenül mégis megtörténne, ne adja be a vakcinát.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. január 14.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. szeptember 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ.HH.NN.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyagok (NHBA, NadA, fHbp) gyártóinak neve és címe:

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Ausztria

A biológiai eredetű hatóanyag (OMV) gyártóinak neve és címe:

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

A gyártási tételek végfelfeledítéséért felelős gyártó neve és címe:

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **Gyártási tételek hivatalos végfelfeledítésé**

A gyártási tétel hivatalos végfelfeledítésé: az Európai Parlament és Tanács módosított 2001/83/EK irányelvének 114. cikke értelmében, a gyártási tétel hivatalos végfelfeledítését egy állami laboratórium vagy egy erre a célra kijelölt laboratórium végezheti.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciaidőpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bexsero szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben
B csoportú Meningococcus vakcina (adszorbeált rDNS komponensek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A 0,5 ml-es adag tartalma:

Rekombináns B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> NHBA fúziós/NadA/fHbp fúziós proteinek	50/50/50 mikrogramm
Külső membránvezikulák (OMV) a B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> NZ98/254 törzsből, melyet a PorA P1.4-t tartalmazó protein összmenyiségével mérnek	25 mikrogramm

Alumínium-hidroxidon adszorbeálva (0,5 mg Al³⁺).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, hisztidin, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szuszpenziós injekció (0,5 ml)

1 db, 0,5 ml szuszpenziót tartalmazó előretöltött fecskendő, tűkkel

1 db, 0,5 ml szuszpenziót tartalmazó előretöltött fecskendő, tű nélkül

10 db, 0,5 ml szuszpenziót tartalmazó előretöltött fecskendő, tűkkel

10 db, 0,5 ml szuszpenziót tartalmazó előretöltött fecskendő, tű nélkül

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag intramuscularis alkalmazásra.

Alkalmazás előtt alaposan rázza fel.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bexsero szuszpenziós injekció
Meningococcus B vakcina
im. alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 adag (0,5 ml)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bexsero szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben

B csoportú Meningococcus vakcina (adszorbeált rDNS komponensek)

Mielőtt Önnél vagy gyermekénél alkalmaznák ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön vagy gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a vakcinát az orvos kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Bexsero és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az előtt, hogy Ön vagy gyermeke Bexsero-t kapna
3. Hogyan kell alkalmazni a Bexsero-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bexsero-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a BEXSERO és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Bexsero egy B csoportú meningococcus elleni vakcina.

A Bexsero vakcina a B csoportú *Neisseria meningitidis* baktérium felszínéről származó négy különböző összetevőt tartalmaz.

A Bexsero vakcinát 2 hónapos és annál idősebb személyeknek adják a B csoportú *Neisseria meningitidis* baktérium okozta megbetegedéssel szembeni védelem elősegítésére. Ezek a baktériumok súlyos, néha életveszélyes fertőzéseket okozhatnak, mint amilyen a meningitisz (az agyat és a gerincvelőt védő hárttyák gyulladása) és a szepszis (vérmérgezés).

A vakcina úgy működik, hogy a beoltott személy szervezetének természetes védelmi rendszerét specifikus módon serkenti. Ez vezet a betegséggel szembeni védelemhez.

2. Tudnivalók az előtt, hogy Ön vagy gyermeke BEXSERO-t kapna

NE alkalmazza a Bexsero vakcinát:

- ha Ön vagy gyermeke allergiás a hatóanyagokra vagy a vakcina (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, mielőtt Ön vagy gyermeke Bexsero vakcinát kapna:

- ha Ön vagy gyermeke magas lázzal járó, súlyos fertőzésben szenved. Ebben az esetben az oltást elhalasztják. Egy kisebb fertőzés (pl. megfázás) miatt nem szükséges az oltás elhalasztása, de előbb beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- ha Önnél vagy gyermekénél hemofília (vérzékenység) vagy bármely más olyan probléma áll fenn, amely megakadályozza a vér megfelelő alvadását, például véralvadásgátlókkal (antikoagulánsokkal) végzett kezelés. Előbb tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
- ha Ön vagy gyermeke olyan (például ekulizumab) kezelésben részesül, amely az immunrendszer komplement aktiválásként ismert folyamatát gátolja. Ha Önt vagy gyermekét be is oltották Bexsero-val, Ön vagy gyermeke továbbra is fokozottan ki lesz téve a *Neisseria meningitidis* B csoportú baktérium által okozott megbetegedés kockázatának.
- ha gyermeke koraszülött (a terhesség 28. hetében vagy azelőtt született), különösen, ha légzési nehézsége volt. A rövid ideig tartó légzésleállás vagy rendszertelen légzés gyakoribb lehet a vakcina beadása utáni első 3 napban ezeknél a csecsemőknél, és lehet, hogy fokozott megfigyelésre lesz szükségük.
- ha Ön vagy gyermeke allergiás a kanamicin antibiotikumra. Amennyiben a vakcinában van kanamicin, annak szintje alacsony. Ha lehetséges, hogy Ön vagy gyermeke allergiás a kanamicinre, előbb beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Bármilyen, túvel beadott oltás hatására előfordulhat ájulás, ájulásérzés vagy egyéb, stresszel kapcsolatos reakció. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha korábban ilyesmi előfordult Önnél.

Nem állnak rendelkezésre adatok a Bexsero 50 évesnél idősebb felnőtteknél történő alkalmazására vonatkozóan. Kevés adat áll rendelkezésre a Bexsero krónikus egészségi problémával küzdő vagy csökkent immunitású betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan. Ha Önnek vagy gyermekének csökkent az immunitása (például immunszuppresszáns gyógyszerek szedése, HIV-fertőzés vagy a szervezet természetes védekezőrendszerének örökletes károsodása miatt), lehetséges, hogy a Bexsero kevésbé lesz hatásos.

Mint minden más vakcina esetén, előfordulhat, hogy a Bexsero nem nyújt teljes védelmet mindenki számára, akit beoltanak vele.

Egyéb gyógyszerek és a Bexsero

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, vagy a nemrégiben kapott bármely más vakcináról.

A Bexsero bármely alábbi vakcina komponenssel adható egy időben: diftéria, tetanusz, szamárköhögés (pertusszis), B típusú *Haemophilus influenzae*, járványos gyermekbénulás, hepatitisz B, pneumococcus, kanyaró, mumpsz, rubeola, bárányhimlő és A, C, W, Y csoportú meningococcus. További információkkal kapcsolatban forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ha más vakcinákkal egy időben adják, a Bexsero vakcinát külön helyre kell beadni.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megkérheti Önt arra, hogy adjon gyermekének lázcsillapító gyógyszert a Bexsero vakcina beadásakor és az után. Ez segít csökkenteni a Bexsero vakcina egyes mellékhatásait.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a Bexsero vakcina beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa még így is javasolhatja a Bexsero oltást, ha Ön meningococcus-fertőzés veszélyének van kitéve.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Bexsero nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindamelllett a „Lehetséges mellékhatások” című 4. pontban említett hatások közül néhány átmenetileg befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Bexsero nátrium-kloridot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a BEXSERO-t?

A Bexsero-t (0,5 ml) kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek vagy gyermekének. Izomba fogják befecskendezni, csecsemőknél általában a combba, gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél pedig a felkarba.

Fontos, hogy kövessék a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításait, és Ön, illetve gyermeke megkapja a teljes oltássorozatot.

Az első adag beadásakor 2–5 hónapos csecsemők

Gyermekének két vagy három oltásból álló kezdő sorozatot kell kapnia a vakcinából, amelyet egy kiegészítő (emlékeztető) oltás követ.

- Az első oltást 2 hónapos kor betöltése után kell beadni.
- Amennyiben három adagból álló kezdő sorozatot adnak be, az egyes oltások beadása között legalább 1 hónapnak el kell telnie.
- Amennyiben két adagból álló kezdő sorozatot adnak be, az egyes oltások beadása között legalább 2 hónapnak el kell telnie.
- Az emlékeztető oltásra 12 hónapos és 15 hónapos kor között kerül sor, a kezdő sorozat utolsó adagjának beadása után legalább 6 hónapnak el kell telnie. Késlekedés esetén az emlékeztető oltás nem adható be 24 hónapos életkor betöltése után.

Az első adag beadásakor 6 hónap és 11 hónap közti korú csecsemők

6–11 hónapos korú csecsemőknek két oltást kell kapniuk, amelyet egy kiegészítő (emlékeztető) oltás követ.

- Az egyes oltások beadása között legalább 2 hónapnak el kell telnie.
- Az emlékeztető oltásra a második életévben kerül sor, legalább 2 hónappal a második oltás után.

Az első adag beadásakor 12 hónap és 23 hónap közti korú gyermekek

A 12 hónap és 23 hónap közti korú gyermekeknek két adag vakcinát kell kapniuk, amelyet egy kiegészítő (emlékeztető) oltás követ.

- Az egyes oltások beadása között legalább 2 hónapnak el kell telnie.
- Az emlékeztető oltásra 12–23 hónappal a második oltás után kerül sor.

Az első adag beadásakor 2 év és 10 év közti korú gyermekek

A 2 év és 10 év közti korú gyermekeknek két adag vakcinát kell kapniuk.

- Az egyes oltások beadása között legalább 1 hónapnak el kell telnie. Gyermeke lehet, hogy kap egy kiegészítő (emlékeztető) oltást.

Az első adag beadásakor 11 évet betöltött serdülők és felnőttek

Serdülőknak (11 éves kortól) és felnőtteknek két adag vakcinát kell kapniuk.

- Az egyes oltások beadása között legalább 1 hónapnak el kell telnie.

Ön lehet, hogy kap egy kiegészítő (emlékeztető) oltást.

50 évesnél idősebb felnőttek

Nem állnak rendelkezésre adatok 50 évesnél idősebb felnőttekre vonatkozóan. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy hasznos-e Önnek a Bexsero.

A Bexsero-val kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, így ez a vakcina is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha Ön vagy gyermeke Bexsero oltást kap, a nagyon gyakori mellékhatások (10 oltott közül több mint 1-et érinthet) a következők lehetnek (az összes korcsoportban jelentették):

- fájdalom/érzékenység az oltás helyén, a bőr vörössége az oltás helyén, a bőr duzzanata az oltás helyén, a bőr megkeményedése az oltás helyén.

A következő mellékhatások szintén előfordulhatnak a vakcina beadása után.

Csecsemők és gyermekek (10 éves korig)

Nagyon gyakori (10 oltott közül több mint 1-et érinthet): láz (≥ 38 °C), étvágytalanság, az injekció helyének érzékenysége (beleértve az injekció helyének erős érzékenységét, amely az oltott végtag mozgásakor sírással jár), ízületi fájdalom, bőrkiütés (12–23 hónapos kisgyermekek) (emlékeztető oltás után nem gyakori), álmoság, ingerlékenység, szokatlan sírás, hányás (emlékeztető oltás beadása után nem gyakori), hasmenés, fejfájás.

Gyakori (10 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet): bőrkiütés (2–10 éves kisgyermekek és gyermekek).

Nem gyakori (100 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet): magas láz (≥ 40 °C), görcsrohamok (beleértve a lázas görcsrohamokat), száraz bőr, sápadtság (emlékeztető oltás után ritka).

Ritka (1000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet): Kawasaki-betegség, amely olyan tünetekkel jár, mint az öt napnál tovább tartó láz, amelyhez a törzsön bőrkiütés társul, és néha a kézen és az ujjon a bőr hámlása; duzzadt mirigyek a nyakon, vörös szem, ajak, torok és nyelv követi, viszkető kiütés, bőrkiütés.

Serdülők (11 éves kortól) és felnőttek

Nagyon gyakori (10 oltott közül több mint 1-et érinthet): fájdalom az injekció helyén, amely azzal jár, hogy a beteg nem tudja rendes napi tevékenységét elvégezni, izom- és ízületi fájdalom, hányinger, általános rosszullét, fejfájás.

A forgalomba hozatal utáni alkalmazás során jelentett mellékhatások:

Megnagyobbodott nyirokcsomók.

Allergiás reakciók, melyek között előfordulhat az ajkak, a száj vagy a torok súlyos duzzanata (a torok esetében ez nyelési nehézséget okozhat), nehézlégzés sípoló légzéssel vagy köhögéssel, bőrkiütés, eszméletvesztés és nagyon alacsony vérnyomás.

Ájulás (hirtelen fellépő izomgyengeség), a szokásosnál gyengébb reakció vagy a reakció hiánya, sápadtság vagy a bőr kékes elszíneződése fiatal gyermekeknél.

Ájulásérzés vagy ájulás.

Bőrkiütés (11 éves kor feletti serdülők és felnőttek).

Láz (11 éves kor feletti serdülők és felnőttek).

Reakciók az injekció beadásának helyén, mint például az oltott végtag kiterjedt duzzanata, hólyagok az injekció beadásának helyén vagy körülötte és kemény csomó az injekció beadásának helyén (ami több mint egy hónapig fennállhat).

Meningeális irritációra utaló nyakmerevséget vagy kellemetlen fényérzékenységet (fotofóbiát) jelentettek szórványosan röviddel az oltást követően; ezek a tünetek enyhék és átmeneti jellegűek voltak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a BEXSERO-t tárolni?

A vakcina gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az előretöltött fecskendő címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne alkalmazza ezt a vakcinát. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bexsero vakcina?

Egy adag (0,5 ml) tartalma:

A készítmény hatóanyagai:

Rekombináns B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> NHBA fúziós protein ^{1, 2, 3}	50 mikrogramm
Rekombináns B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> NadA protein ^{1, 2, 3}	50 mikrogramm
Rekombináns B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> fHbp fúziós protein ^{1, 2, 3}	50 mikrogramm
Külső membránvezikulák (OMV) a B csoportú <i>Neisseria meningitidis</i> NZ98/254 törzsből, melyet a PorA P1.4-t tartalmazó protein össz mennyiségével mérnek ²	25 mikrogramm

¹ *E. coli*-sejtekben rekombináns DNS-technológiával előállítva

² alumínium-hidroxidon adszorbeálva (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (*Neisseria* heparin-kötő antigén), NadA (*Neisseria* adhezin A), fHbp (H-faktor-kötő protein)

Egyéb összetevők:

nátrium-klorid, hisztidin, szacharóz és injekcióhoz való víz (a nátriumra vonatkozó további információkat lásd a 2. pontban).

Milyen a Bexsero külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Bexsero fehér, opálos fényű szuszpenzió.

A Bexsero 1 adagos előretöltött fecskendőben, külön tűvel vagy tű nélkül, 1 vagy 10 db-os kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 97075 0
at.info@gsk.com

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A tárolás során a szuszpenziót tartalmazó előretöltött fecskendőben finom, törtfehér üledék képződése figyelhető meg.

Használat előtt az előretöltött fecskendőt alaposan fel kell rázni, hogy homogén szuszpenzió alakuljon ki.

Alkalmazás előtt a vakcinát vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy nincs-e benne szemcsés anyag, illetve nem színeződött-e el. Ha bármilyen idegen szemcsés anyagot és/vagy a fizikai megjelenés változását észleli, ne adja be a vakcinát. Ha a csomagolásban két eltérő hosszúságú tű található, azt a tűt kell választani, amelyik megfelelő az intramuscularis beadáshoz.

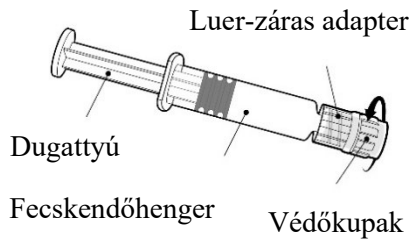
Nem fagyasztható!

A Bexsero nem keverhető más vakcinákkal ugyanabban a fecskendőben.

Ha más vakcinákkal egyidejű alkalmazásra van szükség, a vakcinákat külön helyre kell beadni.

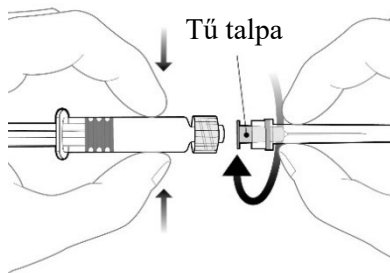
Ügyelni kell arra, hogy a vakcinát kizárólag intramuscularisan adja be.

Az előretöltött fecskendő használata



A fecskendőt a hengerénél és ne a dugattyújánál fogva vegye kézbe.

Csavarja le a fecskendő védőkupakját az óramutató járásával ellentétes irányban.



A tű felhelyezése: csatlakoztassa a tű talpát a Luer-záras adapterhez, és forgassa el negyedfordulattal az óramutató járásával egyező irányba, amíg azt nem érzi, hogy rögzült.

Ne húzza ki a dugattyút a fecskendő hengeréből. Ha ez véletlenül mégis megtörténne, ne adja be a vakcinát.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.