

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Bexsero stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu
Meningókokka B bóluefni (rDNA, þátta, aðsogað)

2. INNIHALDSLÝSING

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur:

Raðbrigða NHBA-samrunaprótein <i>Neisseria meningitidis</i> gerð B ^{1,2,3}	50 míkrógrömm
Raðbrigða NadA-prótein <i>Neisseria meningitidis</i> gerð B ^{1,2,3}	50 míkrógrömm
Raðbrigða fHbp-samrunaprótein <i>Neisseria meningitidis</i> gerð B ^{1,2,3}	50 míkrógrömm
Blöðruna ytri himnu (OMV) <i>Neisseria meningitidis</i> gerð B stofni NZ98/254 mældir sem magn heildarpróteina sem innihalda PorA P1.4 ²	25 míkrógrömm

¹ framleitt í *E. coli* frumum með raðbrigða DNA erfðatækni

² aðsogað á álhýdroxíð (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (Neisseriu heparínbindandi mótefnavaki), NadA (Neisseria adhesin A),
fHbp (bindiprótein H-þáttar)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa.
Hvít ópallýsandi dreifa á vökvaformi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bexsero er ætlað til bólusetningar hjá einstaklingum 2 mánaða og eldri gegn ífarandi meningókokkasýkingum af völdum *Neisseria meningitidis* gerð B. Við bólusetningu skal íhuga áhrif ífarandi sjúkdóma hjá mismunandi aldurshópum og breytileika í faraldsfræði mótefnavaka stofna af gerð B á ólíkum landsvæðum. Sjá kafla 5.1 varðandi upplýsingar um vörn gegn tilteknum stofnum af gerð B. Bóluefnið skal nota samkvæmt opinberum leiðbeiningum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Tafla 1. Yfirlit yfir skammta

Aldur við fyrsta skammt	Frumbólusetning	Bil á milli fyrstu skammta	Örvunarskammtur
Ungbörn á aldrinum 2 mánaða til 5 mánaða ^a	Þrjár skammtar, 0,5 ml hver	Minnst 1 mánuður	Já, einn skammtur þegar barnið er á aldrinum 12 til 15 mánaða og a.m.k. 6 mánuðir á milli frumbólusetningar og örvunarskammts ^{b, c}
	Tveir skammtar, 0,5 ml hvor	Minnst 2 mánuðir	
Ungbörn á aldrinum 6 mánaða til 11 mánaða	Tveir skammtar, 0,5 ml hvor	Minnst 2 mánuðir	Já, einn skammtur á öðru aldursári og a.m.k. 2 mánuðir á milli frumbólusetningar og örvunarskammts ^c
Börn á aldrinum 12 mánaða til 23 mánaða	Tveir skammtar, 0,5 ml hvor	Minnst 2 mánuðir	Já, einn skammtur þar sem 12 til 23 mánuðir eru á milli frumbólusetningar og örvunarskammts ^c
Börn á aldrinum 2 ára til 10 ára	Tveir skammtar, 0,5 ml hvor	Minnst 1 mánuður	Hjá þeim sem eru í áframhaldandi hættu á útsetningu fyrir meningókkasýkingu skal íhuga örvunarskammt samkvæmt opinberum leiðbeiningum ^d
Unglingar (frá 11 ára) og fullorðnir*			

^a Gefa skal fyrsta skammtinn í fyrsta lagi við 2 mánaða aldur. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Bexsero hjá ungbörnum yngri en 8 vikna. Engar upplýsingar liggja fyrir.

^b Ef seinkun verður skal ekki gefa bóluefnið síðar en við 24 mánaða aldur.

^c Sjá kafla 5.1. Ekki hefur enn verið sýnt fram á þörf fyrir og tímasetningu frekari örvunarskammta.

^d Sjá kafla 5.1.

* Engar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga sem eru eldri en 50 ára.

Lyfjagjöf

Bóluefnið er gefið með inndælingu djúpt í vöðva, ákjósanlega utanvert á framanverðu læri hjá ungbörnum eða í axlarvöðva á upphandlegg hjá eldri einstaklingum.

Nota skal aðskilda stungustaði ef meira en eitt bóluefni eru gefin á sama tíma.

Ekki má gefa bóluefnið í bláæð, undir húð eða í húð og ekki skal blanda því saman við önnur bóluefni í sömu sprautu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun bóluefnisins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Eins og við á um önnur bóluefni ætti að fresta bólusetningu með Bexsero hjá einstaklingum með bráð veikindi með hita. Hins vegar skal ekki fresta bólusetningu ef um er að ræða minniháttar sýkingu, svo sem kvef.

Lyfinu má ekki sprauta í æð.

Eins og á við um öll bóluefni sem gefin eru með inndælingu, ætti viðeigandi lækni meðferð og eftirlit ávallt að vera til staðar ef bráðaofnæmi kemur fram eftir gjöf bóluefnisins.

Viðbrögð sem tengjast kvíða, þ.m.t. æða- og skreyjtaugarviðbrögð (yfirlíð), oföndun eða streitutengd viðbrögð geta komið fram í tengslum við bólusetningu sem sálræn viðbrögð við nálarstungunni (sjá kafla 4.8). Mikilvægt er að gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir meiðsli af völdum yfirlíðs.

Bóluefnið skal ekki gefa einstaklingum með blóðflagnafæð eða einhvern storkukvilla, sem mælir gegn inndælingu í vöðva, nema að ávinningur sé talinn greinilega meiri en möguleg áhætta við inngjöf.

Eins og á við um öll bóluefni er hugsanlegt að bólusetning með Bexsero veiti ekki sjúkdómsvörn hjá öllum bólusettum einstaklingum.

Ekki er búist við því að Bexsero veiti vörn gegn öllum stofnum meningókokka gerð B (sjá kafla 5.1).

Eins og á við um mörg bóluefni skal heilbrigðisstarfsfólk hafa í huga að hiti getur hækkað eftir bólusetningu hjá ungbörnum og börnum (sem eru yngri en 2 ára). Fyrirbyggjandi gjöf hitalækkandi lyfja um leið og bólusetning á sér stað og skömmu eftir hana getur dregið úr tíðni og alvarleika hitaviðbragða eftir bólusetningu. Gjöf hitalækkandi lyfja skal hefja í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað fyrir ungbörn og börn (sem eru yngri en 2 ára).

Einstaklingar með skerta ónæmissvörun, hvort sem það er vegna ónæmisbælandi meðferðar, erfðasjúkdóma eða af öðrum orsökum, gætu haft minnkaða mótefnasvörun við virkri bólusetningu. Gögn um ónæmingargetu liggja fyrir um einstaklinga með komplementaskort, miltisleysi eða truflun á starfsemi milta (sjá kafla 5.1).

Einstaklingar með arfgengan komplementaskort (t.d. C5 eða C3 skort) og einstaklingar sem fá meðhöndlun sem hindrar virkjun endakomplementa (t.d. ecúlízúmab) eru í aukinni hættu á ífarandi sjúkdómi af völdum *Neisseria meningitidis* gerð B þótt þeir hafi þróað með sér mótefni í kjölfar bólusetningar með Bexsero.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Bexsero hjá einstaklingum sem eru eldri en 50 ára og takmarkaðar upplýsingar hjá sjúklingum með langvinna sjúkdóma.

Við frumbólusetningu fyrirbura (sem fæddir eru eftir ≤ 28 vikna meðgöngu) og sérstaklega þeirra sem eru með sögu um vanþroskuð öndunarfæri, skal hafa í huga hugsanlega hættu á öndunarstöðvun og þörf á eftirliti með starfsemi öndunarfæra í 48-72 klst. Þar sem ávinningur af bólusetningu er mikill hjá þessum hópi ungbarna, skal ekki hætta við bólusetningu eða fresta henni.

Kanamýsín er notað snemma í framleiðsluferlinu og er síðan fjarlægð á síðari framleiðslustigum. Ef kanamýsín er til staðar er magn þess í bóluefninu minna en 0,01 míkrógrömm í hverjum skammti. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi notkunar Bexsero hjá einstaklingum með næmi fyrir kanamýsíni.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Notkun með öðrum bóluefnum

Bexsero má gefa samhliða öllum eftirtöldum mótefnavökum, hvort sem er í eingildum eða samsettum bóluefnum: Barnaveiki, stífkrampi, frumulaus kíghósti, *Haemophilus influenzae* gerð B, deydd

mænusótt, lifrabólga B, sjögildir samtengdir pneumokokkar, mislingar, hettusótt, rauðir hundar, hlaupabóla og samtengdir meningókokkar af gerðum A, C, W, Y.

Klínískar rannsóknir sýndu að ónæmissvörun við algengum bóluefnum sem gefin voru samhliða varð ekki fyrir áhrifum við samhliðagjöf Bexsero, miðað við ekki síðra hlutfall mótefnasvörunar en þegar algengu bóluefnin voru gefin ein sér. Ósamræmi kom fram í niðurstöðum rannsókna á svörun við deyddri mænusóttarveiru gerð 2 og samtengdum pneumokokkum af sermisgerð 6B og lægri mótefnabéttni gegn pertaktín mótefnavaka kíghósta kom einnig fram, en þessar upplýsingar benda ekki til klínískt marktækra truflana.

Vegna aukinnar tíðni hita, eymsla á stungustað, breytinga á fæðuvenjum og þirringa þegar Bexsero er gefið samtímis ofangreindum bóluefnum skal íhuga bólusetningar á mismunandi tímum þegar það er hægt. Fyrirbyggjandi meðferð með paracetamóli dregur úr tíðni og alvarleika hita án þess að hafa áhrif á ónæmingargetu Bexsero eða algengra bóluefna. Áhrif annarra hitalækkandi lyfja en paracetamóls á ónæmissvörun hafa ekki verið rannsökuð.

Engar rannsóknir hafa farið fram á samhliða gjöf Bexsero og annarra bóluefna en þeirra sem minnst er á hér að framan.

Þegar Bexsero er gefið samhliða öðrum bóluefnum, skal nota aðskilda stungustaði (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir fullnægjandi klínískar upplýsingar um notkun á meðgöngu.

Hugsanleg áhætta fyrir þungaðar konur er ekki þekkt. Hins vegar skal ekki fresta bólusetningu ef greinileg hættu er á útsetningu fyrir meningókokkasýkingu.

Engar vísbendingar voru um eiturvekanir á móður eða fóstur og engin áhrif komu fram á meðgöngu, hegðun móður, frjósemi kvendýra eða þroska eftir fæðingu í rannsókn þar sem kvenkyns kanínur fengu Bexsero í skömmtum sem voru u.þ.b. 10 sinnum stærri en skammtur hjá mönnum miðað við líkamsþyngd.

Brjóstagjöf

Upplýsingar um öryggi notkunar bóluefnisins hjá konum og börnum þeirra meðan á brjóstagjöf stendur liggja ekki fyrir. Meta skal hlutfall ávinnings-áhættu áður en ákvörðun er tekin um að bólusetja meðan á brjóstagjöf stendur.

Engar aukaverkanir komu fram hjá bólusettum kanínumæðrum eða afkvæmum þeirra að 29. degi spenagjafar. Bexsero olli ónæmismyndun hjá kanínumæðrum sem voru bólusettar fyrir spenagjöf og mótefni greindust í afkvæmunum en mótefnastyrkur í mjólk var ekki ákvarðaður.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif á frjósemi hjá mönnum.

Engin áhrif komu fram á frjósemi kvendýra í dýrarannsóknum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Bexsero hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta tiltekna aukaverkanir sem nefndar eru í kafla 4.8 „Aukaverkanir“ haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Öryggi Bexsero var metið í 17 rannsóknum, þ. á m. í 10 klínískum samanburðarránsóknum með slembiúrtaki þar sem 10.565 einstaklingar tóku þátt (sem voru frá 2 mánaða aldri) og fengu a.m.k. einn skammt af Bexsero. Á meðal þeirra sem fengu Bexsero voru 6.837 ungbörn og börn (yngri en 2 ára), 1.051 voru börn (2 til 10 ára) og 2.677 voru unglingar og fullorðnir. Af þeim ungbörnum sem fengu frumbólusetningu með Bexsero, fengu 3.285 örvunarskammt á öðru aldursári.

Hjá ungbörnum og börnum (yngri en 2 ára) voru algengustu staðbundnu og altæku aukaverkanirnar sem komu fram í klínískum rannsóknum eymsli og roði á stungustað, hiti og pirringur.

Í klínískum rannsóknum hjá ungbörnum sem bólusett voru 2, 4 og 6 mánaða gömul kom hiti ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) fram hjá 69% til 79% einstaklinga þegar Bexsero var gefið samhliða algengum bóluefnum (sem innihéldu eftirfarandi mótefnavaka: 7-gildir samtengdir pneumokokkar, barnaveiki, stífkrampi, frumulaus kíghósti, lifrabólga B, deydd mænúsótt og *Haemophilus influenzae* gerð b) samanborið við 44% til 59% einstaklinga sem fengu eingöngu algeng bóluefni. Einnig var greint frá aukinni notkun hitalækkandi lyfja hjá ungbörnum sem voru bólusett með Bexsero og algengum bóluefnum. Þegar Bexsero var gefið eitt sér var tíðni hita svipuð þeirri er tengist algengum bóluefnum sem gefin hafa verið ungbörnum í klínískum rannsóknum. Þegar hiti kom fram fylgdi hann yfirleitt fyrirsjáanlegu mynstri og var í flestum tilvikum horfinn daginn eftir bólusetningu.

Hjá unglingum og fullorðnum voru algengustu staðbundnu og altæku aukaverkanirnar sem komu fram verkur á stungustað, lasleiki og höfuðverkur.

Hvorki kom fram aukning á tíðni né alvarleika aukaverkana við síðari bólusetningar.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir (í kjölfar frumbólusetningar eða örvunarskammts) sem taldar eru a.m.k. hugsanlega tengjast bólusetningunni hafa verið flokkaðar eftir tíðni.

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar:	($\geq 1/10$)
Algengar	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Sjaldgæfar:	($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Mjög sjaldgæfar:	($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Koma örsjaldan fyrir:	($< 1/10.000$)
Tíðni ekki þekkt:	(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Auk tilkynninga sem borist hafa í klínískum rannsóknum eru aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu Bexsero alls staðar að úr heiminum meðtaldar á listanum. Þar sem fjöldi þeirra sem greinir frá þessum aukaverkunum af fúsum og frjálsum vilja er ekki vel þekktur er ekki með áreiðanlegum hætti hægt að áætla tíðni þeirra og þær því skráðar með tíðni sem ekki er þekkt.

Ungbörn og börn (allt að 10 ára)

Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt: Eitlakovill

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð (þar á meðal bráðaofnæmi)

Efnaskipti og næring

Mjög algengar: Átraskanir

Taugakerfi

Mjög algengar: Syfja, óvenjulegur grátur, höfuðverkur

Sjaldgæfar: Krampar (þar með taldir hitakrampar)

Tíðni ekki þekkt: Vöðvaslappleika-vansvörunarástand, mengiserting (öðru hverju hefur verið greint frá vísbendingum mengisertingar svo sem hnakkastífleika eða ljósfælni skömmu eftir bólusetningu. Þessi einkenni hafa verið væg og tímabundin)

Æðar

Sjaldgæfar: Fölvi (mjög sjaldgæfur eftir örvunarskammt)

Mjög sjaldgæfar: Kawasaki heilkenni

Meltingarfæri

Mjög algengar: Niðurgangur, uppköst (sjaldgæf eftir örvunarskammt)

Húð og undirhúð

Mjög algengar: Útbrot (börn á aldrinum 12 til 23 mánaða) (sjaldgæf eftir örvunarskammt)

Algengar: Útbrot (ungbörn og börn á aldrinum 2 til 10 ára)

Sjaldgæfar: Exem

Mjög sjaldgæfar: Ofsakláði

Stoðkerfi og bandvefur

Mjög algengar: Liðverkir

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Hiti ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), eymsli á stungustað (þ.m.t. alvarleg eymsli á stungustað sem skilgreind eru sem grátur við hreyfingu á útlím sem dælt var í), roði á stungustað, bólga á stungustað, hersli á stungustað, píringur

Sjaldgæfar: Hiti ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)

Tíðni ekki þekkt: Viðbrögð á stungustað (þar með talin umfangsmikil bólga á útlím sem bóluefnið var gefið í, blöðrun á eða í kringum stungustað og hnúður á stungustað sem getur verið til staðar lengur en einn mánuð).

Unglingar (11 ára og eldri) og fullorðnir

Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt: Eitlakvilli

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð (þar á meðal bráðaofnæmi).

Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur

Tíðni ekki þekkt: Yfirlíð eða æða- og skreyjtaugarviðbrögð við inndælingu, mengiserting (öðru hverju hefur verið greint frá vísbendingum mengisertingar svo sem hnakkastífleika eða ljósfælni skömmu eftir bólusetningu. Þessi einkenni hafa verið væg og tímabundin).

Meltingarfæri

Mjög algengar: Ógleði

Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: útbrot

Stoðkerfi og bandvefur

Mjög algengar: Vöðvaverkir, liðverkir

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Verkur á stungustað (þ.m.t. alvarlegur verkur á stungustað, skilgreindur sem verkur sem hindrar eðlileg dagleg störf), bólga á stungustað, hersli á stungustað, roðapöt á stungustað, lasleiki Tíðni ekki þekkt: Hiti, viðbrögð á stungustað (þar með talin umfangsmikil bólga á útlím sem bóluefnið var gefið í, blöðrur á eða í kringum stungustað og hnúður á stungustað sem getur verið til staðar lengur en einn mánuð).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun. Ef um ofskömmun er að ræða er eftirlit með lífsmörkum ráðlagt og möguleg meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Meningókokkabóluefni, ATC flokkur: J07AH09

Verkunarháttur

Bólusetningu með Bexsero er ætlað að örva framleiðslu bakteríudrepandi mótefna sem þekkja mótefnavaka bóluefnisins NHBA, NadA, fHbp og PorA P1.4 (ónæmisráðandi (immunodominant) mótefnavakann sem er í OMV-þættinum) og er búist við að veiti vernd gegn ífarandi sjúkdómi af völdum meningókokka. Þar sem þessir mótefnavakar eru tjáðir á mismunandi hátt af mismunandi stofnum geta mótefnin sem myndast vegna bóluefnisins drepð þá meningókokka sem tjá þessa mótefnavaka í nægilegri þéttni. Greiningarkerfi mótefnavaka meningókokka (Meningococcal Antigen Typing System, MATS) var þróað til að tengja mótefnavakamynstur ólíkra stofna meningókokka gerð B við dráp á stofnunum í rannsókn á bakteríudrepandi verkun í sermi með komplementi úr mönnum (hSBA). Rannsókn á u.þ.b. 1.000 mismunandi stofnum ífarandi meningókokka gerð B, sem var safnað saman árin 2007-2008 í 5 Evrópulöndum, sýndi að á milli 73% og 87% af stofnum meningókokka gerð B voru af þeirri tegund mótefnavaka sem bóluefnið náði til skv. MATS, eftir því í hvaða landi þeir áttu uppruna sinn. Samtals voru um 78% (95% öryggismörk: 63-90) af þeim u.þ.b. 1.000 stofnum sem rannsakaðir voru hugsanlega næmir fyrir mótefnum sem bóluefnið framkallaði.

Verkun

Verkun Bexsero hefur ekki verið metin í klínískum rannsóknum. Ályktanir hafa verið dregnar um verkun bóluefnisins með því að sýna fram á virkjun bakteríudrepandi mótefnasvörunar í sermi við hverjum mótefnavaka bóluefnisins fyrir sig (sjá Ónæmingargeta). Sýnt hefur verið fram á virkni og áhrif bóluefnisins við raunverulegar aðstæður.

Áhrif bólusetningar á sjúkdómstíðni

Í september 2015 var Bexsero innleitt í bólusetningaráætlun Bretlands með tveggja skammta áætlun fyrir ungbörn (við tveggja og fjögurra mánaða aldur) og síðan örvunarskammtur (við 12 mánaða aldur). Í tengslum við þetta fór fram 3 ára áhorfsrannsókn á landsvísi á vegum Lýðheilsustofnunar Englands sem náði til alls fæðingarhópsins.

Þegar þrjú ár voru liðin af áætluninni sást tölfræðilega marktæk 75% fækkun [nýgengihlutfall 0,25 (95% öryggismörk: 0,19; 0,36)] tilfella ífarandi sjúkdóms af völdum meningókokka gerð B hjá

ungbörnum sem geta fengið bóluefni, óháð bólusetningum eða áætlaðri vörn gegn meningókokkum gerð B.

Í Suður-Ástralíu fengu meira en 30.000 námsmenn á aldrinum 16 til 19 ára (úr 91% framhaldsskóla) tvo skammta af Bexsero með eins til þriggja mánaða millibili. Í raskaðri tímaraðgreiningu kom fram tölfræðilega marktæk 71% fækkun (95% öryggismörk: 15-90) tilfella ífarandi sjúkdóms af völdum meningókokka gerð B á tveggja ára eftirfylgnitímabilinu (júlí 2017 – júní 2019).

Ónæmingargeta

Bakteríudrepanði mótefnasvörun í sermi við hverjum mótefnavaka bóluefnisins fyrir sig, NadA, fHbp, NHBA og PorA P1.4, var metin með notkun fjögurra viðmiðunarstofna meningókokka gerð B. Bakteríudrepanði mótefni gegn þessum stofnum voru metin með greiningu á bakteríudrepanði verkun í sermi með notkun sermis úr mönnum sem komplementgjafa (hSBA). Ekki liggja fyrir upplýsingar úr öllum bólusetningaráætlunum sem nota viðmiðunarstofninn fyrir NHBA.

Flestar frumrannsóknir á ónæmingargetu voru slembaðar, fjölsetra, klínískar samanburðarrannsóknir. Ónæmingargeta var metin hjá ungbörnum, börnum, unglingum og fullorðnum.

Ónæmingargeta hjá ungbörnum og börnum

Í rannsóknum hjá ungbörnum fengu þátttakendur þrjá skammta af Bexsero, annaðhvort við 2, 4 og 6 eða 2, 3 og 4 mánaða aldur, og örvunarskammt á öðru aldursári, jafnvel þegar við 12 mánaða aldur. Sermi var tekið bæði fyrir bólusetningu, einum mánuði eftir þriðju bólusetningu (sjá töflu 2) og einum mánuði eftir gjöf örvunarskammts (sjá töflu 3). Í framhaldsrannsókn var ending ónæmissvörunar metin einu ári eftir gjöf örvunarskammts (sjá töflu 3). Ónæmingargeta eftir tvo eða þrjá skammta fylgt eftir með örvunarskammti var metin hjá ungbörnum á aldrinum 2 til 5 mánaða í annarri klínískri rannsókn. Ónæmingargeta eftir tvo skammta hefur einnig verið skrásett í annarri rannsókn hjá ungbörnum sem voru 6 til 8 mánaða að aldri þegar þau voru skráð til þátttöku í rannsókninni (sjá töflu 4).

Börn sem höfðu ekki verið bólusett fengu einnig tvo skammta á öðru aldursári og var ending mótefna mæld einu ári eftir að seinni skammturinn var gefinn (sjá töflu 4).

Ónæmingargeta hjá ungbörnum á aldrinum 2 til 5 mánaða

Þriggja skammta frumbólusetning fylgt eftir með örvunarskammti

Niðurstöður varðandi ónæmingargetu einum mánuði eftir þrjá skammta af Bexsero sem gefnir voru við 2, 3, 4 og 2, 4, 6 mánaða aldur eru teknar saman í töflu 2. Bakteríudrepanði mótefnasvörun einum mánuði eftir þriðju bólusetningu gegn viðmiðunarstofnum meningókokka var mikil gegn fHbp, NadA og PorA P1.4 mótefnavökum í báðum bólusetningaráætlunum Bexsero. Bakteríudrepanði svörun gegn NHBA-mótefnavakanum var einnig mikil hjá ungbörnum sem voru bólusett samkvæmt 2, 4, 6-mánaða áætluninni, en ónæmingargeta þessa mótefnavaka virtist minni í 2, 3, 4-mánaða áætluninni. Klínískar afleiðingar minnkaðrar ónæmingargetu NHBA-mótefnavakans í þessari áætlun eru ekki þekktar.

Tafla 2. Bakteríudrepani mótefnasvörun í sermi 1 mánuði eftir þriðja skammt af Bexsero sem gefinn var börnum við 2, 3, 4 eða 2, 4, 6 mánaða aldur

Mótefnavaki		Rannsókn V72P13 2, 4, 6 mánaða	Rannsókn V72P12 2, 3, 4 mánaða	Rannsókn V72P16 2, 3, 4 mánaða
fHbp	% sermisjákvæðir* (95% CI)	N=1.149 100% (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	% sermisjákvæðir (95% CI)	N=1.152 100% (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	% sermisjákvæðir (95% CI)	N=1.152 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	% sermisjákvæðir (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)

* % sermisjákvæðir = hlutfall einstaklinga sem náðu hSBA \geq 1:5.

** GMT = margfeldismedaltalstítri (geometric mean titre).

Í töflu 3 eru teknar saman upplýsingar um endingu mótefnasvörunar 8 mánuðum eftir bólusetningu við 2, 3 og 4 mánaða aldur og 6 mánuðum eftir bólusetningu með Bexsero við 2, 4 og 6 mánaða aldur (tímunktur fyrir örvunarskammt) og örvunarpplýsingar eftir fjórða skammt af Bexsero sem var gefinn við 12 mánaða aldur. Í töflu 3 má einnig sjá endingu ónæmissvörunar einu ári eftir gjöf örvunarskammts.

Tafla 3. Bakteríudrepani mótefnasvörun í sermi eftir gjöf örvunarskammts við 12 mánaða aldur eftir frumbólusetningar við 2, 3 og 4 eða 2, 4 og 6 mánaða aldur og ending bakteríudrepani mótefna einu ári eftir gjöf örvunarskammts

Mótefnavaki		2, 3, 4, 12 mánaða	2, 4, 6, 12 mánaða
fHbp	fyrir örvunarskammt* % sermisjákvæðir** (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 mánuði eftir örvunarskammt % sermisjákvæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 mánuðum eftir örvunarskammt % sermisjákvæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	fyrir örvunarskammt % sermisjákvæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 mánuði eftir örvunarskammt % sermisjákvæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=84 100% (96-100) 1.558 (1.262-1.923)	N=421 100% (99-100) 1.465 (1.350-1.590)
	12 mánuðum eftir örvunarskammt % sermisjákvæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	fyrir örvunarskammt % sermisjákvæðir (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 mánuði eftir örvunarskammt % sermisjákvæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 mánuðum eftir örvunarskammt % sermisjákvæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	fyrir örvunarskammt % sermisjákvæðir (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 mánuði eftir örvunarskammt % sermisjákvæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 mánuðum eftir örvunarskammt % sermisjákvæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=291 36% (31-42) 3,35 (2,88-3,9)

* tímapunktur fyrir örvunarskammt gefur endingu bakteríudrepani mótefna 8 mánuðum eftir bólusetningu með Bexsero við 2, 3 og 4 mánaða aldur og 6 mánuðum eftir bólusetningu með Bexsero við 2, 4 og 6 mánaða aldur.

** % sermisjákvæðir = hlutfall einstaklinga sem náðu hSBA \geq 1:5.

*** GMT = margfeldismeðaltalstítri.

Lægri mótefnabéttni gegn PorA P1.4 og fHbp-mótefnavökum (sem náði til 9%–10% og 12%–20% einstaklinga með hSBA \geq 1:5, í þeirri röð) kom fram í viðbótarrannsókn hjá 4 ára börnum sem fengu bólusetningu samkvæmt fullri frum- og örvunarskammtaáætlun sem ungbörn. Í sömu rannsókn reyndist svörunin við frekari skammti benda til ónæmisminnis þar sem 81%–95% einstaklinganna náðu hSBA \geq 1:5 gegn PorA P1.4 og 97%–100% gegn fHbp-mótefnavökum eftir frekari bólusetningu.

Ekki hefur verið sýnt fram á klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu og þörfin á gjöf fleiri örvunarskammta til að viðhalda verndandi ónæmi hefur ekki verið staðfest.

Tveggja skammta frumbólusetning fylgt eftir með örvunarskammti

Ónæmingargeta eftir tveggja skammta frumbólusetningu (við 3 og hálf og 5 mánaða aldur) eða þriggja skammta frumbólusetningu (við 2 og hálf, 3 og hálf og 5 mánaða aldur) af Bexsero fylgt eftir með örvunarskammti hjá ungbörnum þar sem frumbólusetning var á aldursbilinu 2 til 5 mánaða var metin í viðbótar 3. stigs klínískri rannsókn. Hlutfall sermisjávæðra (þ.e. sem náðu hSBA minnst 1:4) var á bilinu 44% til 100% einum mánuði eftir annan skammt og á bilinu 55% til 100% einum mánuði eftir þriðja skammt. Einum mánuði eftir örvunarskammt sem var gefinn 6 mánuðum eftir síðasta skammt var hlutfall sermisjávæðra á bilinu 87% til 100% við tveggja skammta áætlun og 83% til 100% við þriggja skammta áætlun.

Ending mótefna var metin í framlengdri rannsókn hjá börnum 3 til 4 ára. Sambærilegt hlutfall þátttakenda voru sermisjávæðir eftir 2 til 3 ár eftir að hafa áður fengið tvo skammta og síðan örvunarskammt af Bexsero (á bilinu 35% til 91%) eða þrjá skammta og síðan örvunarskammt (á bilinu 36% til 84%). Í sömu rannsókn var svörun við viðbótarskammti sem var gefinn 2 til 3 árum eftir örvunarskammt til marks um ónæmisminni sem sýndi sig sem öflug mótefnasvörun gegn öllum mótefnavökum Bexsero á bilinu 81% til 100% fyrir viðbótarskammt eftir 2 ár, og 70% til 99% fyrir viðbótarskammt eftir 3 ár. Þessar athuganir eru í samræmi við fullnægjandi frumbólusetningu hjá ungbörnum bæði m.t.t. tveggja og þriggja skammta frumbólusetningu sem fylgt er eftir með örvunarskammti af Bexsero.

Ónæmingargeta hjá ungbörnum á aldrinum 6 til 11 mánaða og börnum á aldrinum 12 til 23 mánaða

Ónæmingargeta eftir tvo skammta sem gefnir voru börnum á aldrinum 6 mánaða til 23 mánaða með tveggja mánaða millibili hefur einnig verið skráð í tveimur rannsóknum og samantekt á niðurstöðum þeirra er að finna í töflu 4. Hlutföll sermisvörunar við hverjum mótefnavaka bóluefnisins fyrir sig og GMT fyrir hSBA voru há og svipuð eftir tveggja skammta áætlun hjá ungbörnum á aldrinum 6-8 mánaða og hjá börnum 13-15 mánaða að aldri. Í töflu 4 er einnig að finna upplýsingar um endingu mótefna einu ári eftir að tveir skammtar voru gefnir við 13 og 15 mánaða aldur.

Tafla 4. Bakteríudrepani mótefnasvörun í sermi eftir bólusetningu með Bexsero við 6 og 8 mánaða aldur eða 13 og 15 mánaða aldur og ending bakteríudrepani mótefna einu ári eftir að tveir skammtar voru gefnir við 13 og 15 mánaða aldur

Mótefnavaki		Aldursbil	
		6 til 11 mánaða	12 til 23 mánaða
		Aldur við bólusetningu	
		6, 8 mánaða	13, 15 mánaða
fHbp	<u>1 mánuði eftir 2. skammt</u> % sermisjávæðir* (95% CI) hSBA GMT** (95% CI)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	<u>12 mánuðum eftir 2. skammt</u> % sermisjávæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	<u>1 mánuði eftir 2. skammt</u> % sermisjávæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	<u>12 mánuðum eftir 2. skammt</u> % sermisjávæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	<u>1 mánuði eftir 2. skammt</u> % sermisjávæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	<u>12 mánuðum eftir 2. skammt</u> % sermisjávæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	<u>1 mánuði eftir 2. skammt</u> % sermisjávæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	<u>12 mánuðum eftir 2. skammt</u> % sermisjávæðir (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

* % sermisjávæðir = hlutfall einstaklinga sem náðu hSBA \geq 1:4 í rannsókn (á 6 til 11 mánaða aldersbilinu) og hSBA \geq 1:5 (á 12 til 23 mánaða aldersbilinu).

** GMT = margfeldismeðaltalstítri.

Ónæmingargeta hjá börnum á aldrinum 2 til 10 ára

Ónæmingargeta eftir tvo skammta af Bexsero sem voru gefnir annaðhvort með eins eða tveggja mánaða millibili börnum 2 til 10 ára var metin í fyrstu 3. stigs klínísku rannsókninni og framhaldsrannsókn hennar. Í upphafs-rannsókninni fengu þátttakendur tvo skammta af Bexsero með tveggja mánaða millibili eins og fram kemur í töflu 5. Hlutfall sermissvörunar og hSBA GMT var hátt eftir tveggja skammta áætlun hjá börnum gegn hverjum mótefnavaka bóluefnisins fyrir sig (tafla 5).

Tafla 5. Bakteríudrepani mótefnasvörun í sermi einum mánuði eftir annan skammt af Bexsero hjá börnum 2-10 ára samkvæmt 0, 2-mánaða áætlun

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

* % sermisjávæðir = hlutfall einstaklinga sem náðu hSBA \geq 1:4 (gegn viðmiðunarstofnum fyrir fHbp, NadA, PorA P1.4 mótefnavökum) og hSBA \geq 1:5 (gegn viðmiðunarstofni fyrir NHBA mótefnavaka).

** GMT = margfeldismedaltalstítri.

Í framhaldsrannsókninni þar sem tveir skammtar af Bexsero voru gefnir óbólusettem börnum með mánaðar millibili var hátt hlutfall þátttakenda sermisjávæðir einum mánuði eftir seinni skammtinn. Snemmkomin ónæmissvörun eftir fyrri skammtinn var einnig metin. Hlutfall sermisjávæðra (þ.e. sem náðu hSBA a.m.k. 1:4) m.t.t. allra stofna var á bilinu 46% til 95% einum mánuði eftir fyrri skammtinn og 69% til 100% einum mánuði eftir seinni skammtinn (tafla 6).

Tafla 6. Bakteríudrepani mótefnasvörun í sermi einum mánuði eftir annan skammt af Bexsero hjá börnum 2-10 ára samkvæmt 0, 1-mánaða áætlun

Mótefnavaki		35 til 47 mánaða	4 til 7 ára	8 til 10 ára
fHbp	% sermisjákvæðir* (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)
NadA	% sermisjákvæðir (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)
PorA P1.4	% sermisjákvæðir (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)
NHBA	% sermisjákvæðir (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)

* % sermisjákvæðir = hlutfall einstaklinga sem náðu hSBA \geq 1:4 (gegn viðmiðunarstofnum fyrir fHbp, NadA, PorA P1.4 mótefnavökum) og hSBA \geq 1:5 (gegn viðmiðunarstofni fyrir NHBA mótefnavaka).

** GMT = margfeldis meðaltalstítri.

Í sömu framhaldsrannsókninni var ending mótefna og svörun við örvunarskammti einnig metið hjá börnum sem fengu tveggja skammta frumbólusetningu við 2-5 ára eða 6-10 ára aldur. Eftir 24-36 mánuði hafði hlutfall sermisjákvæðra (þ.e. sem náðu hSBA minnst 1:4) minnkað m.t.t. allra stofna um 21% til 74% hjá börnum á aldrinum 4-7 ára og 47% til 86% hjá börnum á aldrinum 8-12 ára. Svörun við örvunarskammti sem var gefinn 24-36 mánuðum eftir frumbólusetningu bendir til ónæmisminnis þar sem hlutfall sermisjákvæðra m.t.t. allra stofna var frá 93% til 100% hjá börnum á aldrinum 4-7 ára og frá 96% til 100% hjá börnum á aldrinum 8-12 ára.

Ónæmingargeta hjá unglingum (11 ára og eldri) og fullorðnum

Unglingar fengu tvo skammta af Bexsero þar sem einn, tveir eða sex mánuðir liðu á milli skammta. Sjá samantekt í töflum 7 og 8.

Upplýsingar fengust úr rannsóknum hjá fullorðnum eftir tvo skammta af Bexsero þar sem einn eða tveir mánuðir liðu á milli skammta (sjá töflu 9).

Bólusetningaráætlanir fyrir tvo skammta sem gefnir voru með eins eða tveggja mánaða millibili sýndu fram á svipaða ónæmissvörun bæði hjá fullorðnum og unglingum. Svipuð svörun kom einnig fram hjá unglingum sem fengu tvo skammta af Bexsero með sex mánaða millibili.

Tafla 7. Bakteríudrepani mótefnasvörun í sermi hjá unglíngum einum mánuði eftir tvo skammta af Bexsero sem voru gefnir samkvæmt mismunandi tveggja-skammta áætlunum og ending bakteríudrepani mótefna 18 til 23 mánuðum eftir annan skammtinn

Mótefnavaki		0, 1 mánuður	0, 2 mánuðir	0, 6 mánuðir
fHbp	1 mánuði eftir 2. skammt	N=638	N=319	N=86
	% sermisjávæðir* (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 mánuðum eftir 2. skammt	N=102	N=106	N=49
	% sermisjávæðir (95% CI)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)
	hSBA GMT (95% CI)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)
NadA	1 mánuði eftir 2. skammt	N=639	N=320	N=86
	% sermisjávæðir (95% CI)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)
	hSBA GMT (95% CI)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1.147)
	18-23 mánuðum eftir 2. skammt	N=102	N=106	N=49
	% sermisjávæðir (95% CI)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)
	hSBA GMT (95% CI)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)
PorA P1.4	1 mánuði eftir 2. skammt	N=639	N=319	N=86
	% sermisjávæðir (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 mánuðum eftir 2. skammt	N=102	N=106	N=49
	% sermisjávæðir (95% CI)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)
	hSBA GMT (95% CI)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
NHBA	1 mánuði eftir 2. skammt	N=46	N=46	-
	% sermisjávæðir (95% CI)	100% (92-100)	100% (92-100)	-
	hSBA GMT (95% CI)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

* % sermisjávæðir = hlutfall einstaklinga sem náðu hSBA \geq 1:4.

** GMT = margfeldismedaltalstítri.

Í rannsókninni hjá unglíngum var bakteríudrepani svörun í kjölfar tveggja skammta af Bexsero skipt miðað við hSBA í upphafi sem var minna en 1:4 eða jafnt og eða hærra en 1:4. Hlutföll sermissvörunar og hlutföll einstaklinga með a.m.k. fjórfalda hækkun á þéttni hSBA frá upphafi þar til einum mánuði eftir annan skammtinn af Bexsero eru að finna í töflu 8. Í kjölfar bólusetningar með

Bexsero var hátt hlutfall einstaklinga sermisjákvæðir og náðu fjórfaldri hækkun á þéttni hSBA, óháð þéttni fyrir bólusetningu.

Tafla 8. Hlutfall unglunga með sermissvörun og a.m.k. fjórfalda hækkun bakteríudrepani mótefnaþéttni einum mánuði eftir tvo skammta af Bexsero sem var gefið samkvæmt mismunandi tveggja skammta áætlunum - skipt samkvæmt mótefnaþéttni fyrir bólusetningu

Mótefnavaki			0,1 mánuður	0,2 mánuðir	0,6 mánuðir
fHbp	% sermisjákvæðir* eftir 2. skammt (95% CI)	mótefnaþéttni fyrir bólusetningu < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		mótefnaþéttni fyrir bólusetningu ≥ 1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% fjórföld hækkun eftir 2. skammt (95% CI)	mótefnaþéttni fyrir bólusetningu < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		mótefnaþéttni fyrir bólusetningu ≥ 1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% sermisjákvæðir eftir 2. skammt (95% CI)	mótefnaþéttni fyrir bólusetningu < 1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		mótefnaþéttni fyrir bólusetningu ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% fjórföld hækkun eftir 2. skammt (95% CI)	mótefnaþéttni fyrir bólusetningu < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		mótefnaþéttni fyrir bólusetningu ≥ 1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% sermisjákvæðir eftir 2. skammt (95% CI)	mótefnaþéttni fyrir bólusetningu < 1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		mótefnaþéttni fyrir bólusetningu ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% fjórföld hækkun eftir 2. skammt (95% CI)	mótefnaþéttni fyrir bólusetningu < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		mótefnaþéttni fyrir bólusetningu ≥ 1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% sermisjákvæðir eftir 2. skammt (95% CI)	mótefnaþéttni fyrir bólusetningu < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		mótefnaþéttni fyrir bólusetningu ≥ 1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% fjórföld hækkun eftir 2. skammt (95% CI)	mótefnaþéttni fyrir bólusetningu < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		mótefnaþéttni fyrir bólusetningu ≥ 1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

* % sermisjákvæðir = hlutfall einstaklinga sem náðu hSBA ≥ 1:4.

Upplýsingar um endingu mótefna í rannsókninni hjá unglingum voru fengnar úr framlengdri 3. stigs rannsókn. U.þ.b. 7,5 árum eftir tveggja skammta frumbólusetningu hafði hlutfall þeirra sem voru með hSBA ≥ 1:4 minnkað m.t.t. allra stofna um 29% til 84%. Svörun við örvunarskammti sem var gefinn 7,5 árum eftir frumbólusetningu bendir til ónæmisminnis þar sem hlutfall þátttakenda sem náðu hSBA ≥ 1:4 m.t.t. allra stofna var á bilinu frá 93% til 100%.

Í sömu rannsókn voru upplýsingar um endingu mótefna einnig metnar úr viðbótar 3. stigs upphafsrensókn hjá unglingum. U.þ.b. 4 árum eftir tveggja skammta frumbólusetningu hafði hlutfall

þeirra sem voru með hSBA $\geq 1:5$ yfirleitt minnkað m.t.t. allra stofna um 68% til 100%, eftir seinni skammtinn m.t.t. allra stofna um 9% til 84%. Svörum við örvunarskammti sem var gefinn 4 árum eftir frumbólusetninguna bendir il ónæmisminnis þar sem hlutfall þátttakenda með hSBA $\geq 1:5$ m.t.t. allra stofna var frá 92% til 100%.

Tafla 9. Bakteríudrepani mótefnasvörun í sermi hjá fullorðnum eftir tvo skammta af Bexsero sem voru gefnir samkvæmt mismunandi tveggja skammta áætlunum

Mótefnavaki		0, 1 mánuður	0, 2 mánuðir
fHbp	1 mánuði eftir 2. skammt	N=28	N=46
	% sermisjákvæðir* (95% CI)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mánuði eftir 2. skammt	N=28	N=46
	% sermisjákvæðir (95% CI)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (95% CI)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mánuði eftir 2. skammt	N=28	N=46
	% sermisjákvæðir (95% CI)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (95% CI)	47 (30-75)	32 (21-48)

* % sermisjákvæðir = hlutfall einstaklinga sem náðu hSBA $\geq 1:4$.

** GMT = margfeldismeðaltalstítri.

Bakteríudrepani svörun í sermi við NHBA-mótefnavaka hefur ekki verið metin.

Ónæmingargeta hjá sérstökum sjúklingahópum

Börn og unglingar með komplementkort, miltisleysi eða truflun á starfsemi milta

Í 3. stigs klínískri rannsókn fengu börn og unglingar á aldrinum 2 til 17 ára með komplementkort (40), með miltisleysi eða truflun á starfsemi milta (107) og heilbrigðir þátttakendur á sama aldri (85) tvo skammta af Bexsero með tveggja mánaða millibili. Einum mánuði eftir 2 skammta bólusetningarlotuna var hlutfall þátttakenda með hSBA $\geq 1:5$ hjá einstaklingum með komplementkort og miltisleysi eða truflun á starfsemi milta 87% og 97% fyrir mótefnavaka fHbp, 95% og 100% fyrir mótefnavaka NadA, 68% og 86% fyrir mótefnavaka PorA P1.4, 73% og 94% fyrir mótefnavaka NHBA, tilgreint í sömu röð, sem bendir til mótefnasvörunar hjá þessum þátttakendum sem voru með veiklað ónæmiskerfi. Hlutfall heilbrigðra þátttakenda með hSBA $\geq 1:5$ var 98% fyrir mótefnavaka fHbp, 99% fyrir mótefnavaka NadA, 83% fyrir mótefnavaka PorA P1.4 og 99% fyrir mótefnavaka NHBA.

5.2 Lyfjahlvörð

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Histidín
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf

Sjá aðsogsefni í kafla 2.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

0,5 ml dreifa í áfylltri sprautu (gler af gerð I) með stimpiltappa (bútýlgúmmi) og með gúmmiloki á oddi sprautunnar.

Lokið og gúmmístimpiltappinn á áfylltu sprautunni eru gerð úr gervigúmmíi.

Pakkningastærðir með 1 eða 10, með eða án nála.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

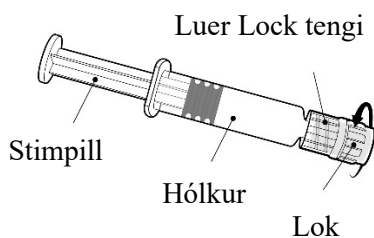
6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Við geymslu getur fingert, beinhvítt botnfall komið fram í áfylltu sprautunni sem inniheldur dreifuna.

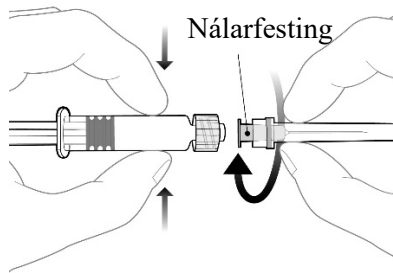
Hrista skal áfylltu sprautuna vel fyrir notkun til að mynda einsleita dreifu.

Skyggna skal bóluefnið vel með tilliti til agna og litabreytinga áður en það er gefið. Ekki skal gefa bóluefnið ef aðskotahlutir eru til staðar og/eða útlit bóluefnisins er óeðlilegt. Ef tvær nálar af mismunandi lengd fylgja með í pakkningunni skal velja viðeigandi nál fyrir örugga gjöf í vöðva.

Leiðbeiningar fyrir áfylltu sprautuna



Haltu um hólk sprautunnar, ekki í stimpilinn.
Skrúfaðu sprautulokið af með því að snúa því rangsælis.



Festu nálina með því að tengja nálarfestinguna við Luer Lock tengið og snúa réttisælis fjórðung úr hring þangað til að þú finnur að hún læsist.

Ekki toga sprautustimpilinn út úr hólknum. Ef það gerist má ekki gefa bóluefnið.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. janúar 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. september 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

DD/MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna (NHBA, NadA, fHbp):

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austurríki

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegs virks efnis (OMV):

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt:

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Bexsero stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu
Meningókokka B bóluefni (rDNA, þátta, aðsogað)

2. VIRK(T) EFNI

0,5 ml skammtur inniheldur:

Raðbrigða NHBA-samrunaprótein/NadA-prótein/fHbp-samrunaprótein <i>Neisseria meningitidis</i> gerð B	50/50/50 míkrógrömm
Blöðrungrar ytri himnu (OMV) úr <i>Neisseria meningitidis</i> gerð B stofni NZ98/254 mældir sem magn heildarpróteina sem innihalda PorA P1.4	25 míkrógrömm

Aðsogað á álhýdroxíð (0,5 mg Al³⁺).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Natriumklóríð, histidín, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa (0,5 ml)

1 áfyllt sprauta sem inniheldur 0,5 ml af dreifu ásamt nálum

1 áfyllt sprauta sem inniheldur 0,5 ml af dreifu án nála

10 áfylltar sprautur sem hver inniheldur 0,5 ml af dreifu ásamt nálum

10 áfylltar sprautur sem hver inniheldur 0,5 ml af dreifu án nála

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu til notkunar í vöðva.

Hristið vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Bexsero stungulyf, dreifa
Meningókokka B bóluefni
Til notkunar í vöðva

2. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur (0,5 ml)

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Bexsero stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu Meningókokka B bóluefni (rDNA, þátta, aðsogað)

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið þitt fáið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu bóluefni hefur verið ávísað til persónulegra nota.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Bexsero og við hverju það er notað
2. Áður en þú eða barnið fáið Bexsero
3. Hvernig nota á Bexsero
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bexsero
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bexsero og við hverju það er notað

Bexsero er meningókokkabóluefni gerð B.

Bexsero inniheldur fjóra mismunandi þætti úr yfirborði bakteríunnar *Neisseria meningitidis* gerð B.

Bexsero er gefið einstaklingum 2 mánaða og eldri til að stuðla að vörn gegn sjúkdómum af völdum *Neisseria meningitidis* bakteríunnar gerð B. Þessi baktería getur valdið alvarlegum og stundum lífshættulegum sýkingum eins og heilahimnubólgu (bólgu í himnu sem umlykur heila og mænu) og blóðsýkingu (blóðeitrun).

Bóluefnið verkar með því að örva náttúrulegt varnarkerfi líkamans hjá bólusetta einstaklingnum. Þetta veitir vernd gegn sjúkdóminum.

2. Áður en byrjað er að nota Bexsero

EKKI má nota Bexsero

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni bóluefnisins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræðið við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér eða barninu er gefið Bexsero:

- ef þú eða barnið eruð með alvarlega sýkingu ásamt háum hita. Bólusetningu verður frestað í slíkum tilvikum. Hins vegar ætti ekki að þurfa að fresta bólusetningu ef minniháttar sýking eins og kvef er til staðar, en ræðið fyrst við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn.
- ef þú eða barnið eruð með dreyrasýki eða önnur vandamál sem geta hindrað fullnægjandi blóðstorknun, eins og meðferð með blóðþynningarlyfjum (segavarnarlyfjum). Ræðið fyrst við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn.
- ef þú eða barnið fáið meðferð sem bælir þann hluta ónæmiskerfisins sem kallast komplementvirkjun, t.d. með ecúlízúmabi. Jafnvel þó þú eða barnið þitt hafið verið bólusett

með Bexsero ert þú eða barnið þitt áfram í hættu á að fá sjúkdóm af völdum *Neisseria meningitidis* gerð B baktería.

- hafi barnið þitt fæðst fyrir tímann (fyrir eða á 28 meðgönguviku), sérstaklega ef barnið átti við öndunarerfiðleika að stríða skaltu segja læknum frá því. Stöðvun öndunar eða óregluleg öndun í skamman tíma getur verið algengari á fyrstu þremur dögnum eftir bólusetningu hjá þessum börnum og þau gætu þurft á sérstöku eftirliti að halda.
- ef þú eða barnið eruð með ofnæmi fyrir sýklalyfinu kanamýsínu. Ef kanamýsín er til staðar er þéttni þess í bóluefninu lítil. Ræðið fyrst við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef um er að ræða ofnæmi fyrir kanamýsínu.

Yfirlíð, svimatilfinning eða önnur streitutengd viðbrögð geta komið fram sem viðbrögð við hvers kyns nálarstungum. Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef slík viðbrögð hafa komið fram áður.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Bexsero hjá einstaklingum eldri en 50 ára. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Bexsero hjá sjúklingum með langvinna sjúkdóma eða með veiklað ónæmi. Ef þú eða barnið eruð með veiklað ónæmi (til dæmis vegna notkunar ónæmisbælandi lyfja, HIV-sýkingar eða arfgengra galla á náttúrulegu varnarkerfi líkamans) er virkni Bexsero hugsanlega skert.

Eins og við á um öll bóluefni er ekki víst að Bexsero veiti öllum sem bólusettir eru fullkomna vernd.

Notkun annarra lyfja samhliða Bexsero

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð eða önnur bóluefni sem hafa nýlega verið gefin.

Bexsero má gefa samtímis öllum eftirfarandi bóluefnisþáttum: Barnaveiki, stífkrampi, frumulaus kíghósti, *Haemophilus influenzae* gerð B, mænusótt, lifrabólga B, pneumokokkar, mislingar, hettusótt, rauðir hundar, hlaupabóla og meningókokkar A, C, W, Y. Leitið frekari upplýsinga hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi.

Við gjöf Bexsero samtímis öðrum bóluefnum skal nota aðskilda stungustaði.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn gæti beðið þig að gefa barninu hitalækkandi lyf þegar og eftir að Bexsero er gefið. Þetta dregur úr sumum aukaverkunum Bexsero.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en Bexsero er notað. Læknirinn ráðleggur hugsanlega samt gjöf Bexsero ef hætta er á útsetningu fyrir meningókokkasýkingu.

Akstur og notkun véla

Bexsero hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta tiltekna aukaverkanir sem nefndar eru í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Bexsero inniheldur natríumklóríð

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Bexsero

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér eða barninu þínu Bexsero (0,5 ml). Bóluefninu verður sprautað í vöðva, yfirleitt í læri hjá ungbörnum eða í upphandlegg hjá börnum, unglingum og fullorðnum.

Mikilvægt er að fylgja leiðbeiningum læknisins eða hjúkrunarfræðingsins þannig að þú og barnið ljúkið bólusetningarlotunni.

Ungbörn 2 til 5 mánaða við fyrsta skammt

Barnið ætti fyrst að fá tvær eða þrjár frumbólusetningar og síðan viðbótarbólusetningu (örvunarskammt).

- Gefa skal fyrsta skammtinn í fyrsta lagi við 2 mánaða aldur.
- Ef þrjár frumbólusetningar eru gefnar, á að líða a.m.k. einn mánuður á milli bólusetninga.
- Ef tvær frumbólusetningar eru gefnar, eiga að líða a.m.k. tveir mánuðir á milli bólusetninga.
- Örvunarskammtur er gefinn á aldrinum 12 til 15 mánaða a.m.k. 6 mánuðum eftir síðustu frumbólusetningu. Ef seinkun verður skal ekki gefa bóluefnið síðar en við 24 mánaða aldur.

Ungbörn á aldrinum 6 til 11 mánaða við fyrsta skammt

Ungbörn 6 til 11 mánaða skulu fá tvær bólusetningar og síðan viðbótarbólusetningu (örvunarskammt).

- Líða skulu a.m.k. tveir mánuðir á milli hverrar bólusetningar.
- Örvunarskammtur verður gefinn á öðru aldursári a.m.k. 2 mánuðum eftir að önnur bólusetningin var gefin.

Börn á aldrinum 12 til 23 mánaða við fyrsta skammt

Börn á aldrinum 12 til 23 mánaða skulu fá tvær bólusetningar, fylgt eftir með viðbótarbólusetningu (örvunarskammti).

- Líða skulu a.m.k. tveir mánuðir á milli bólusetninga.
- Örvunarskammtur verður gefinn 12 til 23 mánuðum eftir seinni bólusetninguna.

Börn á aldrinum 2 til 10 ára við fyrsta skammt

Börn á aldrinum 2 til 10 ára skulu fá tvær bólusetningar.

- Líða skal a.m.k. einn mánuður á milli bólusetninga.
- Barnið gæti þurft viðbótarbólusetningu (örvunarskammt).

Unglingar (11 ára og eldri) og fullorðnir við fyrsta skammt

Unglingar (11 ára og eldri) og fullorðnir skulu fá tvær bólusetningar.

- Líða skal a.m.k. einn mánuður á milli bólusetninga.
- Þú gætir þurft viðbótarbólusetningu (örvunarskammt).

Fullorðnir 50 ára og eldri

Engar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga 50 ára og eldri. Leitið ráða hjá læknum hvort gagnlegt sé fyrir þig að fá Bexsero.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um Bexsero.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll bóluefni getur þetta bóluefni valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar þér eða barninu er gefið Bexsero eru algengustu aukaverkanirnar (mjög algengar, geta komið fram hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum) sem þú eða barnið getið fundið fyrir (sem var greint frá í öllum aldurshópum):

- verkur/eymsli á stungustað, húðroði á stungustað, húðbólga á stungustað, hersli á stungustað.

Þetta bóluefni getur einnig valdið eftirfarandi aukaverkunum.

Ungbörn og börn (allt að 10 ára)

Mjög algengar (geta komið fram hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum): hiti ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), lystarleysi, eymsli á stungustað (þ.m.t. alvarleg eymsli á stungustað sem valda gráti við hreyfingu á útlími sem dælt var í), verkir í liðum, húðútbrot (börn á aldrinum 12 til 23 mánaða) (sjaldgæf eftir örvunarskammt), syfja, píringur, óvenjulegur grátur, uppköst (sjaldgæf eftir örvunarskammt), niðurgangur, höfuðverkur.

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): húðútbrot (ungbörn og börn á aldrinum 2 til 10 ára).

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): hár hiti ($\geq 40^{\circ}\text{C}$), krampar (þar með taldir hitakrampar), þurr húð, fölvi (mjög sjaldgæfur eftir örvunarskammt).

Mjög sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): Kawasaki-sjúkdómur sem hugsanlega fylgja einkenni eins og hiti sem varir lengur en í fimm daga, ásamt húðútbrotum á bók og stundum húðflögnun á höndum og fingrum, bólgur eitlar í hálsi, rauð augu, varir, háls og tunga. Útbrot með kláða, húðútbrot.

Unglingar (11 ára og eldri) og fullorðnir

Mjög algengar (geta komið fram hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum): verkur á stungustað sem hindrar eðlileg dagleg störf, verkir í liðum og vöðvum, ógleði, almenn vanlíðan, höfuðverkur.

Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar við notkun eftir markaðssetningu lyfsins eru m.a.:

Stækkaðir eitlar.

Ofnæmisviðbrögð sem geta falið í sér alvarlegar bólgur í vörum, munn, hálsi (sem getur valdið kyngingarferfiðleikum), öndunarerfiðleika með öngljóðum eða hósta, útbrot, meðvitundarleysi og mjög lágan blóðþrýsting.

Lémögnun (skyndilegur vöðvaslappleiki), minni svörun en venjulega eða skortur á meðvitund og fölvi eða blámi á húð hjá ungu börnum.

Svimatilfinning eða yfirlið.

Húðútbrot (unglingar frá 11 ára aldri og fullorðnir).

Hiti (unglingar frá 11 ára aldri og fullorðnir).

Viðbrögð á stungustað eins og umfangsmikil bólga á útlínum sem bóluefnið var gefið í, blöðrur á eða í kringum stungustað og harður hnúður á stungustaðnum (sem getur verið til staðar lengur en einn mánuð).

Öðru hverju hefur verið greint frá hnakkastífleika eða óþægilegu ljósnæmi (ljósfælni) sem bendir til mengisertingar skömmu eftir bólusetningu. Þessi einkenni hafa verið væg og tímabundin.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækning, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Bexsero

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota bóluefnið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á merkimiða áfylltu sprautunnar á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bexsero inniheldur

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur:

Virku innihaldsefni:

Raðbrigða NHBA-samrunaprótein ^{1,2,3} <i>Neisseria meningitidis</i> gerð B	50 míkrógrömm
Raðbrigða NadA-prótein ^{1,2,3} <i>Neisseria meningitidis</i> gerð B	50 míkrógrömm
Raðbrigða fHbp-samrunaprótein ^{1,2,3} <i>Neisseria meningitidis</i> gerð B	50 míkrógrömm
Blöðrunga ytri himnu (OMV) <i>Neisseria meningitidis</i> gerð B stofni NZ98/254 mældir sem magn heildarpróteina sem innihalda PorA P1.4 ²	25 míkrógrömm

¹ framleitt í *E. coli* frumum með DNA raðbrigðataekni

² aðsogað á álhýdroxíð (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (Neisseriu heparínbindandi mótefnavaki), NadA (Neisseria adhesin A),
fHbp (bindiprótein H-þáttar)

Önnur innihaldsefni eru:

Natríumklóríð, histidín, súkrósi og vatn fyrir stungulyf (sjá nánari upplýsingar um natríum í kafla 2).

Lýsing á útliti Bexsero og pakkningastærðir

Bexsero er hvít ópallýsandi dreifa.

Bexero fæst í áfylltri sprautu með 1 skammti með eða án aðskildra nála, pakkningastærðir með 1 eða 10.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

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.

Lietuva

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

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

Tel: +39 (0)45 7741 111

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu/>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Við geymslu getur myndast fingert, beinhvítt botnfall í áfylltu sprautunni sem inniheldur dreifuna.

Hrista skal áfylltu sprautuna vel fyrir notkun til að mynda einsleita dreifu.

Skyggna skal bóluefnið vel með tilliti til agna og litabreytinga.

Ekki skal gefa bóluefnið ef aðskotahlutir eru til staðar og/eða útlit bóluefnisins er óeðlilegt. Ef tvær nálár af mismunandi lengd fylgja með í pakkningunni skal velja viðeigandi nál fyrir örugga gjöf í vöðva.

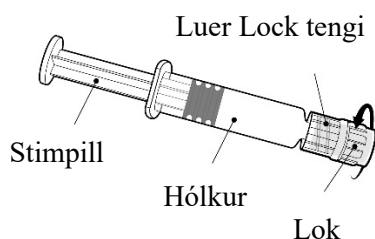
Má ekki frjósa.

Ekki má blanda Bexsero saman við önnur bóluefni í sömu sprautu.

Ef samhliða gjöf annarra bóluefna er nauðsynleg skal nota aðskilda stungustaði.

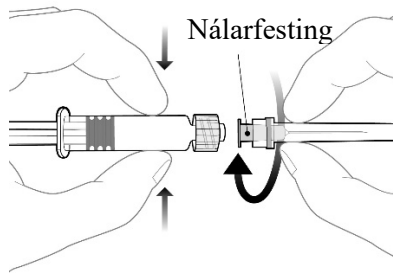
Gæta skal þess sérstaklega að gefa bóluefnið eingöngu í vöðva.

Leiðbeiningar fyrir áfylltu sprautuna



Haltu um hólk sprautunnar, ekki í stimpilinn.

Skrúfaðu sprautulokið af með því að snúa því rangsælis.



Festu nálina með því að tengja nálarfestinguna við Luer Lock tengið og snúa réttisælis fjórðung úr hring þangað til að þú finnur að hún læsist.

Ekki toga sprautustimpilinn út úr hólknunum. Ef það gerist má ekki gefa bóluefnið.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.