

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bexsero suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv meningokoka grupe B (rDNK, komponentno, adsorbirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

| | |
|--|---------------|
| Rekombinantni fuzijski protein NHBA iz <i>Neisseria meningitidis</i> grupe B ^{1,2,3} | 50 mikrograma |
| Rekombinantni protein NadA iz <i>Neisseria meningitidis</i> grupe B ^{1,2,3} | 50 mikrograma |
| Rekombinantni fuzijski protein fHbp iz <i>Neisseria meningitidis</i> grupe B ^{1,2,3} | 50 mikrograma |
| Vezikule vanjske membrane (OMV) iz <i>Neisseria meningitidis</i> grupe B soj NZ98/254 izmjereno kao količina ukupnih proteina koji sadrže PorA P1.4 ² | 25 mikrograma |

¹ proizvedeno u stanicama *E. coli* tehnologijom rekombinantne DNK

² adsorbirano na aluminijevu hidroksidu (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (Neisserial heparin vezujući antigen), NadA (*Neisseria* adhezin A), fHbp (faktor H vezujući protein)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.
Bijela opalescentna tekuća suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bexsero je indiciran za aktivnu imunizaciju osoba u dobi od 2 mjeseca i starijih protiv invazivne meningokokne bolesti uzrokovane bakterijom *Neisseria meningitidis* grupe B. Prilikom cijepljenja potrebno je uzeti u obzir učinak invazivne bolesti u različitim dobnim skupinama kao i varijabilnost epidemiologije antigena za sojeve grupe B u različitim geografskim područjima. Vidjeti dio 5.1 za informacije o zaštiti od specifičnih sojeva grupe B. Cjepivo se mora primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Tablica 1. Sažetak doziranja

| Dob pri prvoj dozi | Primarna imunizacija | Intervali između primarnih doza | Booster |
|---|-----------------------------|--|---|
| Dojenčad, 2 mjeseca do 5 mjeseci^a | Tri doze, svaka od 0,5 ml | Ne manje od 1 mjeseca | Da, jedna doza u dobi između 12 i 15 mjeseci, s intervalom od najmanje 6 mjeseci između primarne serije i booster doze ^{b, c} |
| | Dvije doze, svaka od 0,5 ml | Ne manje od 2 mjeseca | |
| Dojenčad, 6 mjeseci do 11 mjeseci | Dvije doze, svaka od 0,5 ml | Ne manje od 2 mjeseca | Da, jedna doza u drugoj godini života, s intervalom od najmanje 2 mjeseca između primarne serije i booster doze ^c |
| Djeca, 12 mjeseci do 23 mjeseca | Dvije doze, svaka od 0,5 ml | Ne manje od 2 mjeseca | Da, jedna doza s intervalom od 12 mjeseci do 23 mjeseca između primarne serije i booster doze ^c |
| Djeca, 2 godine do 10 godina | Dvije doze, svaka od 0,5 ml | Ne manje od 1 mjeseca | Potrebno je razmotriti booster dozu u osoba u kojih i dalje postoji rizik od izlaganja meningokoknoj bolesti, sukladno službenim preporukama ^d |
| Adolescenti (od 11 godina) i odrasli* | | | |

^a Prvu dozu treba dati najranije u dobi od 2 mjeseca. Sigurnost i djelotvornost Bexsera u dojenčadi mlađe od 8 tjedana nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

^b U slučaju odgode, booster se smije primijeniti najkasnije do dobi od 24 mjeseca.

^c Vidjeti dio 5.1. Potreba za daljnjim booster dozama i njihov raspored davanja još nije određen.

^d Vidjeti dio 5.1.

* Ne postoje podaci u odraslih starijih od 50 godina.

Način primjene

Cjepivo se daje dubokom intramuskularnom injekcijom, po mogućnosti u anterolateralni dio bedra u dojenčadi ili u područje deltoidnog mišića na nadlaktici u starijih osoba.

Ako se istodobno primjenjuje više od jednog cjepiva, potrebno ih je injicirati na zasebna mjesta.

Cjepivo se ne smije injicirati intravenski, supkutano ili intradermalno i ne smije se miješati s drugim cjepivima u istoj štrcaljki.

Za upute o rukovanju cjepivom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i kod drugih cjepiva, primjenu Bexsera treba odgoditi u osoba s akutnom teškom febrilnom bolešću. No, prisutnost manje infekcije, primjerice prehlade, ne smije rezultirati odgađanjem cijepljenja.

Ne injicirati intravaskularno.

Kao i kod svih injekcijskih cjepiva, odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor trebaju uvijek biti odmah dostupni u slučaju anafilaktičkog događaja nakon primjene cjepiva.

Reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane uz stres, mogu se javiti u vezi s cijepljenjem kao psihogeni odgovor na injekciju iglom (vidjeti dio 4.8). Važno je poduzeti mjere radi sprječavanja ozljeda uslijed nesvjestice.

Ovo cjepivo ne treba primjenjivati u osoba s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije zbog kojeg bi bila kontraindicirana intramuskularna injekcija, osim ako moguća korist jasno nadilazi rizik od primjene.

Kao i kod drugih cjepiva, cijepljenje Bexserom možda neće zaštititi sve cijepljene osobe. Bexsero nije predviđen za pružanje zaštite od svih cirkulirajućih sojeva meningokoka grupe B (vidjeti dio 5.1).

Kao i s mnogim cjepivima, zdravstveni radnici moraju biti svjesni da nakon cijepjenja dojenčadi i djece (mlađe od 2 godine) može uslijediti povišenje temperature. Profilaktička primjena antipiretika u vrijeme i neposredno nakon cijepjenja može smanjiti incidenciju i intenzitet febrilnih reakcija nakon cijepjenja. Antipiretici se moraju primijeniti u skladu s lokalnim smjernicama u dojenčadi i djece (mlađe od 2 godine).

Osobe s oštećenom sposobnošću imunološkog odgovora bilo zbog uzimanja immunosupresivne terapije, genetskog poremećaja ili drugih uzroka mogu imati smanjen odgovor protutijela na aktivnu imunizaciju.

Dostupni su podaci o imunogenosti u osoba s nedostacima komplementa, asplenijom ili poremećajima funkcije slezene (vidjeti dio 5.1).

Osobe s nasljednim nedostacima komplementa (na primjer, nedostatkom C3 ili C5 komponente) i osobe koje primaju terapije koje inhibiraju aktivaciju terminalnog komplementa (na primjer, ekulizumab) imaju povećani rizik od razvoja invazivne bolesti uzrokovane bakterijom *Neisseria meningitidis* grupe B, čak i ako razviju protutijela nakon cijepjenja Bexserom.

Ne postoje podaci o primjeni Bexsera u osoba iznad 50 godina starosti dok su ograničeni podaci u osoba s kroničnim medicinskim stanjima.

Potencijalni rizik od apneje i potreba za respiratornim nadzorom tijekom 48 do 72 sata moraju se uzeti u obzir kada se primjenjuje primarna imunizacijska serija na nedonoščad (rođenu \leq 28 tjedana gestacije) i naročito za one s anamnezom respiratorne nezrelosti. Kako je korist od cijepjenja u toj grupi dojenčadi velika, cijepljenje se ne smije uskratiti niti odgađati.

Zatvarač vrha štrcaljke može sadržavati prirodnu lateks gumu. Iako je rizik od razvoja alergijskih reakcija vrlo malen, zdravstveni radnici moraju razmotriti omjer koristi/rizika prije primjene ovog cjepiva u osoba s poznatom preosjetljivošću na lateks.

Kanamycin se koristi u ranom procesu proizvodnje i uklanja se tijekom kasnijih stadija proizvodnje. Ako su prisutne, razine kanamicina su u završnom cjepivu niže od 0,01 mikrograma po dozi. Sigurna primjena Bexsera u osoba osjetljivih na kanamicin nije ustanovljena.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Primjena s drugim cjepivima

Bexsero se može primjenjivati istodobno s bilo kojim antigenom sljedećih cjepiva, bilo kao monovalentno ili kao kombinirano cjepivo protiv: difterije, tetanusa, pertusisa (nestanično), hemofilusa tipa b, poliomijelitisa (inaktivirano), hepatitisa B, pneumokoka (sedmerovalentno, konjugirano), morbila, parotitisa, rubele, varicela i meningokoka (konjugirano grupe A, C, W, Y).

Klinička ispitivanja su pokazala da primjena Bexsera nije utjecala na imunološke odgovore istodobno primijenjenih rutinskih cjepiva, temeljem neinferiornih stopa odgovora protutijela u odnosu na samostalno primijenjena rutinska cjepiva. Putem ispitivanja odgovora na inaktivirani poliovirus tip 2 i konjugat pneumokoka serotip 6B, utvrđeni su nesukladni rezultati i niži titri protutijela na pertaktin, antigen pertusisa, no ti podaci ne ukazuju na klinički značajan međusoban utjecaj cjepiva.

Zbog povećanog rizika od vrućice, osjetljivosti na mjestu injiciranja, promjene prehrambenih navika i iritabilnosti prilikom istodobne primjene Bexsera s gore navedenim cjepivima, odvojena cjepiva mogu se razmatrati kada je to moguće. Profilaktička primjena paracetamola smanjuje incidenciju i težinu vrućice bez utjecaja na imunogenost bilo Bexsera bilo rutinskih cjepiva. Djelovanje drugih antipiretika osim paracetamola na imunološki odgovor nije ispitivano.

Istodobna primjena Bexsera s drugim cjepivima osim onih spomenutih gore nije ispitivana.

Kada se daje istodobno s drugim cjepivima, Bexsero se mora primijeniti na zasebnom mjestu injiciranja (vidjeti dio 4.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni klinički podaci o izloženim trudnoćama su oskudni.

Potencijalan rizik za trudnice nije poznat. No, cjepivo se ne smije uskratiti kada postoji očigledan rizik od izloženosti meningokoknoj infekciji.

Nije bilo dokaza maternalne ili fetalne toksičnosti i učinaka na trudnoću, maternalno ponašanje, plodnost ženki ili postnatalni razvoj u ispitivanju u kojem su ženke kunića primale Bexsero u dozama približno 10 puta većim od ekvivalenata humanih doza prema tjelesnoj težini.

Dojenje

Podaci o sigurnosti cjepiva za žene i njihovu djecu tijekom dojenja nisu dostupni. Omjer koristi/rizika mora se istražiti prije donošenja odluke o imunizaciji tijekom dojenja.

Nisu primijećene nuspojave u cijepljenih skotnih ženki kunića ili njihovoj mladunčadi tijekom 29 dana laktacije. Bexsero je bio imunogen u skotnih životinja cijepljenih prije laktacije i u mladunčadi su otkrivena protutijela, no razine protutijela u mlijeku nisu određene.

Plodnost

Ne postoje podaci o utjecaju na plodnost u ljudi.

Ne postoje učinci na plodnost ženki u ispitivanjima na životinjama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bexsero ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No, neke od nuspojava spomenutih u dijelu 4.8 „Nuspojave” mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost Bexsera procjenjivana je u 17 ispitivanja, uključujući 10 randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja sa 10 565 ispitanika (od 2 mjeseca starosti) koji su primili najmanje jednu dozu Bexsera. Od primatelja Bexsera, njih 6837 bili su dojenčad i djeca (mlađa od 2 godine), 1051 djeca (u dobi od 2 do 10 godina), a 2677 adolescenti i odrasli. Od ispitanika koji su primili primarnu seriju Bexsera za dojenčad, 3285 ih je primilo booster dozu u drugoj godini života.

U dojenčadi i djece (mlađe od 2 godine) najčešće lokalne i sistemske nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima bile su osjetljivost i eritem na mjestu injiciranja, vrućica i iritabilnost.

U kliničkim ispitivanjima u dojenčadi cijepljenih u 2., 4. i 6. mjesecu života, vrućicu ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) je prijavilo 69% do 79% ispitanika kada je Bexsero primjenjivan istodobno s rutinskim cjepivima (koja sadrže sljedeće antigene: pneumokokni 7-valentni konjugat, difterija, tetanus, nestanični pertusis, hepatitis B, inaktivirani virus poliomijelitisa i hemofilus tip b) u usporedbi sa 44% do 59% ispitanika koji su primali rutinska cjepiva samostalno. Više stope primjene antipiretika također su prijavljene u dojenčadi cijepljene Bexserom i rutinskim cjepivima. Kada je Bexsero primjenjivan samostalno, učestalost vrućice bila je slična onoj povezanoj s rutinskim cjepivima dojenčadi primjenjivanim tijekom kliničkih ispitivanja. Kada se pojavila vrućica, uglavnom je imala predvidljiv tijek, s većinom izlječenja jedan dan nakon cijepljenja.

Najčešće prijavljene lokalne i sistemske nuspojave u adolescenata i odraslih bile su bol na mjestu injiciranja, malaksalost i glavobolja.

Nije primijećeno povećanje incidencije ili težine nuspojava sa sljedećim dozama u seriji cjepiva.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave (nakon primarne imunizacije ili booster doze) koje se smatraju barem moguće povezane s cijepljenjem kategorizirane su prema učestalosti.

Učestalosti su definirane na sljedeći način:

| | |
|---------------|--|
| Vrlo često: | ($\geq 1/10$) |
| Često: | ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) |
| Manje često: | ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) |
| Rijetko: | ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) |
| Vrlo rijetko: | ($< 1/10\ 000$) |
| Nepoznato: | (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) |

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Dodatno na izvješća iz kliničkih ispitivanja, u popis su uključene spontane prijave nuspojava prikupljene diljem svijeta nakon stavljanja Bexera na tržište. Budući da te nuspojave spontano prijavljuje populacija nepoznate veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost, koja se stoga navodi kao nepoznato.

Dojenčad i djeca (do 10 godina starosti)

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: alergijske reakcije (uključujući anafilaktičke reakcije)

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često: poremećaji prehrane

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: pospanost, neuobičajeno plakanje, glavobolja

Manje često: napadaji (uključujući febrilne napadaje)

Nepoznato: hipotonično-hiporesponzivna epizoda, meningealna iritacija (znakovi meningealne iritacije kao što su ukočenost vrata ili fotofobija prijavljeni su sporadično ubrzo nakon cijepljenja. Ti su simptomi bili blage i prolazne prirode.)

Krvožilni poremećaji

Manje često: bljedoća (rijetko nakon boostera)

Rijetko: Kawasakijev sindrom

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: proljev, povraćanje (manje često nakon boostera)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često: osip (djeca u dobi od 12 do 23 mjeseca) (manje često nakon boostera)

Često: osip (dojenčad i djeca u dobi od 2 do 10 godina)

Manje često: ekcem

Rijetko: urtikarija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo često: artralgijska

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: vrućica ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), osjetljivost na mjestu injiciranja (uključujući jaku osjetljivost na mjestu injiciranja što rezultira plakanjem uslijed pomicanja injiciranog ekstremiteta), eritem na mjestu injiciranja, oticanje mjesta injiciranja, otvrdnuće na mjestu injiciranja, iritabilnost

Manje često: vrućica ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)

Nepoznato: reakcije na mjestu injiciranja (uključuju opsežno oticanje cijepljenih ekstremiteta, mjehuriće na mjestu injiciranja ili oko njega i kvržicu na mjestu uboda koja može trajati dulje od mjesec dana)

Adolescenti (u dobi od 11 i više godina) i odrasli

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: alergijske reakcije (uključujući anafilaktičke reakcije)

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

Nepoznato: sinkopa ili vazovagalni odgovori na injekciju, meningealna iritacija (znakovi meningealne iritacije kao što su ukočenost vrata ili fotofobija prijavljeni su sporadično ubrzo nakon cijepljenja. Ti su simptomi bili blage i prolazne prirode.)

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: osip

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo često: mialgija, artralgijska

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: bol na mjestu injiciranja (uključujući tešku bol na mjestu injiciranja definirano kao nemogućnost izvršavanja normalnih svakodnevnih aktivnosti), oticanje mjesta injiciranja, otvrdnuće na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, malaksalost
Nepoznato: vrućica, reakcije na mjestu injiciranja (uključuju opsežno oticanje cijepljenih ekstremiteta, mjehuriće na mjestu injiciranja ili oko njega i kvržicu na mjestu uboda koja može trajati dulje od mjesec dana)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Postoji ograničeno iskustvo s predoziranjem. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i moguće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: meningokokna cjepiva, ATK oznaka: J07AH09

Mehanizam djelovanja

Imunizacija Bexserom namijenjena je stimulaciji stvaranja baktericidnih protutijela koja prepoznaju antigene cjepiva NHBA, NadA, fHbp i PorA P1.4 (imunodominantan antigen prisutan u OMV komponenti) i za koje se očekuje da će pružati zaštitu od invazivne meningokokne bolesti (IMB). Budući da ti antigeni imaju različitu ekspresiju u različitim sojevima, meningokoki u kojima imaju dovoljnu razinu ekspresije podložni su uništenju od protutijela nastalih cijepljenjem. Sistem tipiziranja meningokoknih antigena (engl. Meningococcal Antigen Typing System, MATS) razvijen je zbog povezivanja profila antigena različitih sojeva bakterija meningokokne grupe B s uništavanjem sojeva u testu baktericidnosti seruma s humanim komplementom (hSBA). Pregled približno 1000 različitih izolata invazivne meningokokne grupe B prikupljenih tijekom 2007.-2008. u 5 europskih zemalja pokazao je da, ovisno od zemlje porijekla, između 73% i 87% izolata meningokokne grupe B ima odgovarajući MATS antigenski profil kojeg pokriva cjepivo. Ukupno 78% (95%-tni interval pouzdanosti od 63-90%) od približno 1000 sojeva potencijalno su osjetljivi na protutijela inducirana cjepivom.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost Bexsera nije procjenjivana u kliničkim ispitivanjima. Djelotvornost cjepiva je dokazana postizanjem indukcije odgovora serumskih baktericidnih protutijela na svaki od antigena cjepiva (vidjeti dio Imunogenost).

Imunogenost

Odgovori serumskih baktericidnih protutijela na svaki od antigena cjepiva NadA, fHbp, NHBA i PorA P1.4 procijenjeni su primjenom četiri referentna soja meningokokne grupe B. Baktericidna protutijela na te sojeve izmjerena su testom baktericidnosti seruma, s humanim serumom kao izvorom komplementa (hSBA). Podaci referentnog soja za NHBA nisu dostupni za sve sheme cijepljenja.

Većina primarnih ispitivanja imunogenosti provedena su kao randomizirana, kontrolirana, multicentrična klinička ispitivanja. Imunogenost je procjenjivana u dojenčadi, djece, adolescenata i odraslih.

Imunogenost u dojenčadi i djece

U ispitivanjima u dojenčadi ispitanici su primali tri doze Bexsera u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci ili 2, 3 i 4 mjeseca te booster dozu u drugoj godini života, već u dobi od 12 mjeseci. Serumi su prikupljeni prije cijepljenja, jedan mjesec nakon trećeg cijepljenja (vidjeti Tablicu 2) i jedan mjesec nakon booster cijepljenja (vidjeti Tablicu 3). U nastavku ispitivanja postojanost imunološkog odgovora procijenjena je jednu godinu nakon booster doze (vidjeti Tablicu 3). Imunogenost nakon dvije ili tri doze, nakon kojih je uslijedila booster doza, ocijenjena je u dojenčadi u dobi od 2 mjeseca do 5 mjeseci u drugom kliničkom ispitivanju. Imunogenost nakon dvije doze također je dokumentirana u drugom ispitivanju u dojenčadi u dobi od 6 do 8 mjeseci prilikom uključivanja (vidjeti Tablicu 4). Prethodno necijepljena djeca također su primila dvije doze u drugoj godini života, uz mjerenje postojanosti protutijela godinu dana nakon druge doze (vidjeti Tablicu 4).

Imunogenost u dojenčadi u dobi od 2 do 5 mjeseci

Primarna serija od tri doze nakon kojih slijedi booster doza

Rezultati imunogenosti jedan mjesec nakon tri doze Bexsera primijenjene u dobi od 2, 3, 4 i 2, 4, 6 mjeseci sažeti su u Tablici 2. Odgovori baktericidnih protutijela mjesec dana nakon trećeg cijepljenja protiv meningokoknih referentnih sojeva bili su visoki na antigene fHbp, NadA i PorA P1.4 u obje sheme cijepljenja Bexserom. Baktericidni odgovori na antigen NHBA bili su također visoki u dojenčadi cijepljenje prema shemi 2, 4, 6 mjeseci, no čini se da je taj antigen manje imunogen u shemi 2, 3, 4 mjeseca. Kliničke posljedice smanjene imunogenosti antigena NHBA u toj shemi nisu poznate.

Tablica 2. Odgovori serumskih baktericidnih protutijela 1 mjesec nakon treće doze Bexsera primijenjene u dobi od 2, 3, 4 ili 2, 4, 6 mjeseca

| Antigen | | Ispitivanje V72P13 2, 4, 6 mjeseci | Ispitivanje V72P12 2, 3, 4 mjeseca | Ispitivanje V72P16 2, 3, 4 mjeseca |
|-----------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| fHbp | % seropozitivnih* (95% CI) | N=1149 100% (99-100) | N=273 99% (97-100) | N=170 100% (98-100) |
| | hSBA GMT** (95% CI) | 91 (87-95) | 82 (75-91) | 101 (90-113) |
| NadA | % seropozitivnih (95% CI) | N=1152 100% (99-100) | N=275 100% (99-100) | N=165 99% (97-100) |
| | hSBA GMT (95% CI) | 635 (606-665) | 325 (292-362) | 396 (348-450) |
| PorA P1.4 | % seropozitivnih (95% CI) | N=1152 84% (82-86) | N=274 81% (76-86) | N=171 78% (71-84) |
| | hSBA GMT (95% CI) | 14 (13-15) | 11 (9,14-12) | 10 (8,59-12) |
| NHBA | % seropozitivnih (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) |

* % seropozitivnih = postotak ispitanika koji su postigli hSBA \geq 1:5.

** GMT = geometrijska sredina titra.

Podaci o postojanosti baktericidnih protutijela 8 mjeseci nakon cijepljenja Bexserom u dobi od 2, 3 i 4 mjeseca te 6 mjeseci nakon cijepljenja Bexserom u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci (vremenska točka prije primanja booster) i podaci o boosteru nakon četvrte doze Bexsera primijenjenog u dobi od 12 mjeseci sažeti su u Tablici 3. Postojanost imunološkog odgovora jednu godinu nakon booster doze također je prikazana u Tablici 3.

Tablica 3. Odgovori serumskih baktericidnih protutijela nakon boostera 12 mjeseci nakon primarnog cijepljenja provedenog u dobi od 2, 3 i 4 ili 2, 4 i 6 mjeseci i postojanost baktericidnih protutijela jednu godinu nakon boostera

| Antigen | | 2, 3, 4, 12 mjeseci | 2, 4, 6, 12 mjeseci |
|-----------|---|---|--|
| fHbp | prije boostera* % seropozitivnih** (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 mjesec nakon boostera % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | N=83 100% (96-100) 135 (108-170) | N=422 100% (99-100) 128 (118-139) |
| | 12 mjeseci nakon boostera % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | - | N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5) |
| NadA | prije boostera % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | N=79 97% (91-100) 63 (49-83) | N=423 99% (97-100) 81 (74-89) |
| | 1 mjesec nakon boostera % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | N=84 100% (96-100) 1558 (1262-1923) | N=421 100% (99-100) 1465 (1350-1590) |
| | 12 mjeseci nakon boostera % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | - | N=298 97% (95-99) 81 (71-94) |
| PorA P1.4 | prije boostera % seropozitivnih (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 mjesec nakon boostera % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | N=86 97% (90-99) 47 (36-62) | N=424 95% (93-97) 35 (31-39) |
| | 12 mjeseci nakon boostera % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | - | N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15) |
| NHBA | prije boostera % seropozitivnih (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 mjesec nakon boostera % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17) | N=100 98% (93-100) 42 (36-50) |
| | 12 mjeseci nakon boostera % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | - | N=291 36% (31-42) 3,35 (2,88-3,9) |

* vremenska točka prije boostera pokazuje postojanost baktericidnih protutijela 8 mjeseci nakon cijepljenja Bexserom u dobi od 2, 3 i 4 mjeseci i 6 mjeseci nakon cijepljenja Bexserom u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci.

** % seropozitivnih = postotak ispitanika koji su postigli hSBA \geq 1:5.

*** GMT = geometrijska sredina titra.

Smanjenje titara protutijela na antigene PorA P1.4 i fHbp (dosežući 9%-10%, odnosno 12%-20% ispitanika s hSBA \geq 1:5) zabilježeno je u dodatnom ispitivanju u djece u dobi od 4 godine koja su primila kompletnu primarnu imunizaciju i booster dozu kao dojenčad. U istom ispitivanju odgovor na daljnju dozu bio je indikativan za imunološko pamćenje, budući da je 81%-95% ispitanika doseglo hSBA \geq 1:5 za antigen PorA P1.4 i 97%-100% za antigen fHbp nakon daljnjeg cijepljenja. Klinički značaj tog zapažanja i potreba za dodatnim booster dozama radi održavanja dugotrajnijeg zaštitnog imuniteta nije ustanovljena.

Primarna serija od dvije doze nakon kojih slijedi booster doza

Imunogenost nakon dvije doze primarne imunizacije (primijenjene u dobi od 3,5 mjeseci i 5 mjeseci) ili tri doze primarne imunizacije (primijenjene u dobi od 2,5 mjeseci, 3,5 mjeseci i 5 mjeseci) Bexerom, nakon kojih je uslijedila booster doza u dojenčadi koja je prvu dozu primila između 2. i 5. mjeseca života, ocjenjivala se u dodatnom kliničkom ispitivanju faze 3. Postotak seropozitivnih ispitanika (tj. onih koji su postigli hSBA od najmanje 1:4) kretao su se u rasponu od 44% do 100% mjesec dana nakon druge doze te od 55% do 100% mjesec dana nakon treće doze. Mjesec dana nakon primjene booster doze, koju su cijepljenici primili 6 mjeseci nakon posljednje doze, postotak seropozitivnih ispitanika kretao su se u rasponu od 87% do 100% kod sheme cijepljenja dvjema dozama te od 83% do 100% kod sheme cijepljenja trima dozama.

Postojanost protutijela ocjenjivala se u nastavku ispitivanja u djece u dobi od 3 do 4 godine. Usporediv postotak ispitanika bio je seropozitivan 2 – 3 godine nakon prethodnog cijepljenja dvjema dozama Bexsera nakon kojih je uslijedila booster doza (raspon od 35% do 91%) ili trima dozama nakon kojih je uslijedila booster doza (raspon od 36% do 84%). U istom je ispitivanju odgovor na dodatnu dozu primijenjenu 2 – 3 godine nakon booster doze upućivao na imunološko pamćenje, što je pokazao robustan odgovor protutijela na sve antigene sadržane u Bexseru, koji se kretao u rasponu od 81% do 100% odnosno u rasponu od 70% do 99%. Ta opažanja ukazuju na adekvatnu primarnu imunizaciju u dojenačkoj dobi i uz dvije i uz tri doze primarne serije nakon kojih slijedi booster doza Bexera.

Imunogenost u dojenčadi u dobi od 6 do 11 mjeseci te u djece u dobi od 12 do 23 mjeseca

Imunogenost nakon dvije doze primijenjene u razmaku od dva mjeseca u djece u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca dokumentirana je u dva ispitivanja čiji su rezultati sažeti u Tablici 4. Stope seroloških odgovora i hSBA GMTs za svaki od antigena cjepiva bile su visoke i slične nakon primanja dvije doze u dojenčadi u dobi od 6 do 8 mjeseci i djece u dobi od 13 do 15 mjeseci. Podaci o postojanosti protutijela jednu godinu nakon dvije doze u dobi od 13 i 15 mjeseci također su sažeti u Tablici 4.

Tablica 4. Odgovori serumskih baktericidnih protutijela nakon cijepljenja Bexserom u dobi od 6 i 8 mjeseci ili 13 i 15 mjeseci i postojanost baktericidnih protutijela jednu godinu nakon dvije doze u dobi od 13 i 15 mjeseci

| Antigen | | Dobni raspon | |
|-----------|--|--|---|
| | | 6 do 11 mjeseci | 12 do 23 mjeseca |
| | | Dob prilikom cijepljenja | |
| | | 6, 8 mjeseci | 13, 15 mjeseci |
| fHbp | <u>1 mjesec nakon 2. doze</u> % seropozitivnih* (95% CI) hSBA GMT** (95% CI) | N=23 100% (85-100) 250 (173-361) | N=163 100% (98-100) 271 (237-310) |
| | <u>12 mjeseci nakon 2. doze</u> % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | - | N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20) |
| NadA | <u>1 mjesec nakon 2. doze</u> % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | N=23 100% (85-100) 534 (395-721) | N=164 100% (98-100) 599 (520-690) |
| | <u>12 mjeseci nakon 2. doze</u> % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | - | N=68 97% (90-100) 70 (47-104) |
| PorA P1.4 | <u>1 mjesec nakon 2. doze</u> % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | N=22 95% (77-100) 27 (21-36) | N=164 100% (98-100) 43 (38-49) |
| | <u>12 mjeseci nakon 2. doze</u> % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | - | N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28) |
| NHBA | <u>1 mjesec nakon 2. doze</u> % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | - | N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16) |
| | <u>12 mjeseci nakon 2. doze</u> % seropozitivnih (95% CI) hSBA GMT (95% CI) | - | N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35) |

* % seropozitivnih = postotak ispitanika koji su postigli hSBA \geq 1:4 (u dobnom rasponu od 6 do 11 mjeseci) i hSBA \geq 1:5 (u dobnom rasponu od 12 do 23 mjeseca).

** GMT = geometrijska sredina titra.

Imunogenost u djece u dobi od 2 do 10 godina

Imunogenost nakon dvije doze Bexera primijenjene u razmaku od jednog ili dva mjeseca u djece u dobi od 2 do 10 godina ocjenjivala se u inicijalnom kliničkom ispitivanju faze 3 i nastavku tog ispitivanja. U inicijalnom ispitivanju, čiji su rezultati sažeti u Tablici 5, ispitanici su primili dvije doze Bexera u razmaku od dva mjeseca. Nakon cijepljenja prema shemi s dvije doze u djece su zabilježene visoke stope serološkog odgovora i hSBA GMT za svaki od antigena sadržanih u cjepivu (Tablica 5).

Tablica 5. Odgovori serumskih baktericidnih protutijela mjesec dana nakon primjene druge doze Bexsera u djece u dobi od 2 do 10 godina kod cijepjenja prema shemi primjene 0, 2 mjeseca

| Antigen | | 2 do 5 godina | 6 do 10 godina |
|------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------|
| fHbp | % seropozitivnih* (95% CI) | N=99 100% (96-100) | N=287 99% (96-100) |
| | hSBA GMT** (95% CI) | 140 (112-175) | 112 (96-130) |
| NadA | % seropozitivnih (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 | % seropozitivnih (95% CI) | N=100 98% (93-100) | N=289 99% (98-100) |
| | hSBA GMT (95% CI) | 42 (33-55) | 40 (34-48) |
| NHBA | % seropozitivnih (95% CI) | N=95 91% (83-96) | N=275 95% (92-97) |
| | hSBA GMT (95% CI) | 23 (18-30) | 35 (29-41) |

* % seropozitivnih = postotak ispitanika koji su postigli hSBA \geq 1:4 (protiv referentnih sojeva za antigene fHbp, NadA i PorA P1.4) i hSBA \geq 1:5 (protiv referentnih sojeva za antigen NHBA)

** GMT = geometrijska sredina titra.

U nastavku ispitivanja, u kojem su necijepljenoj djeci primijenjene dvije doze Bexsera u razmaku od mjesec dana, zabilježeni su visoki postoci seropozitivnih ispitanika mjesec dana nakon primjene druge doze. Ocjenjivao se i rani imunološki odgovor nakon prve doze. Postoci seropozitivnih ispitanika (tj. onih koji su postigli hSBA od najmanje 1:4) kod svih sojeva kretali su se od 46% do 95% mjesec dana nakon prve doze te od 69% do 100% mjesec dana nakon druge doze (Tablica 6).

Tablica 6. Odgovori serumskih baktericidnih protutijela mjesec dana nakon primjene druge doze Bexsera u djece u dobi od 2 do 10 godina kod cijepjenja prema shemi primjene 0, 1 mjesec

| Antigen | | 35 do 47 mjeseci | 4 do 7 godina | 8 do 10 godina |
|------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| fHbp | % seropozitivnih* (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 | % seropozitivnih (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 | % seropozitivnih (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 | % seropozitivnih (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) |

* % seropozitivnih = postotak ispitanika koji su postigli hSBA \geq 1:4 (protiv referentnih sojeva za antigene fHbp, NadA i PorA P1.4) i hSBA \geq 1:5 (protiv referentnih sojeva za antigen NHBA)

** GMT = geometrijska sredina titra.

U istom nastavku ispitivanja ocjenjivala se i postojanost protutijela te odgovor na booster dozu u djece koja su primila dvije doze primarne serije imunizacije u dobi od 2 do 5 ili u dobi od 6 do 10 godina. Nakon 24 – 36 mjeseci postotak seropozitivnih ispitanika (tj. onih koji su postigli hSBA od najmanje 1:4) se smanjio pa se kod svih sojeva kretao u rasponu od 21% do 74% u djece u dobi od 4 do 7 godina, odnosno u rasponu od 47% do 86% u djece u dobi od 8 do 12 godina. Odgovor na booster dozu primijenjenu 24 – 36 mjeseci nakon primarne serije ukazivao je na imunološko pamćenje jer su postoci seropozitivnih ispitanika kod svih sojeva iznosili od 93% do 100% u djece u dobi od 4 do 7 godina te od 96% do 100% u djece u dobi od 8 do 12 godina.

Imunogenost u adolescenata (u dobi od 11 godina) i odraslih

Adolescenti su primili dvije doze Bexsera u intervalima od jednog, dva ili šest mjeseci između doza. Ti su podaci sažeti u Tablicama 7 i 8.

U ispitivanjima u odraslih podaci su dobiveni nakon dvije doze Bexsera s intervalom od jednog ili dva mjeseca između doza (vidjeti Tablicu 9).

Sheme cijepjenja s dvije doze koje se primjenjuju u intervalu od jednog ili dva mjeseca pokazale su slične imunološke odgovore u odraslih i adolescenata. Slični odgovori primijećeni su u adolescenata koji su primili dvije doze Bexsera u intervalu od šest mjeseci.

Tablica 7. Odgovori serumskih baktericidnih protutijela u adolescenata jedan mjesec nakon dvije doze Bexsera primijenjene prema različitim shemama s dvije doze i postojanost baktericidnih protutijela 18 do 23 mjeseca nakon druge doze

| Antigen | | 0, 1 mjesec | 0, 2 mjeseca | 0, 6 mjeseci |
|------------------|--------------------------------|------------------|------------------|-------------------|
| fHbp | 1 mjesec nakon 2. doze | N=638 | N=319 | N=86 |
| | % seropozitivnih* (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 mjeseca nakon 2. doze | N=102 | N=106 | N=49 |
| | % seropozitivnih (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 mjesec nakon 2. doze | N=639 | N=320 | N=86 |
| | % seropozitivnih (95% CI) | 100% (99-100) | 99% (98-100) | 99% (94-100) |
| | hSBA GMT (95% CI) | 490 (455-528) | 734 (653-825) | 880 (675-1147) |
| | 18-23 mjeseca nakon 2. doze | N=102 | N=106 | N=49 |
| | % seropozitivnih (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 mjesec nakon 2. doze | N=639 | N=319 | N=86 |
| | % seropozitivnih (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 mjeseca nakon 2. doze | N=102 | N=106 | N=49 |
| | % seropozitivnih (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 mjesec nakon 2. doze | N=46 | N=46 | - |
| | % seropozitivnih (95% CI) | 100% (92-100) | 100% (92-100) | - |
| | hSBA GMT (95% CI) | 99 (76-129) | 107 (82-140) | - |

* % seropozitivnih = postotak ispitanika koji su postigli hSBA \geq 1:4.

** GMT = geometrijska sredina titra.

U ispitivanju u adolescenata baktericidni odgovori nakon dvije doze Bexsera su stratificirani prema početnoj vrijednosti hSBA manjoj od 1:4 ili jednakoj ili većoj od 1:4. Stope seroloških odgovora i postotci ispitanika s najmanje četverostrukim povećanjem titra hSBA od početne vrijednosti do jedan mjesec nakon druge doze Bexsera, sažete su u Tablici 8. Nakon cijepljenja Bexserom veliki postotak ispitanika bio je seropozitivan i postigao je četverostruko povećanje titra hSBA neovisno o statusu prije cijepljenja.

Tablica 8. Postotak adolescenata sa serološkim odgovorom i najmanje četverostrukim povećanjem baktericidnih titara jedan mjesec nakon dvije doze Bexsera primijenjenog prema različitim shemama s dvije doze - stratificirano prema titrima prije cijepljenja

| Antigen | | | 0, 1 mjesec | 0, 2 mjeseca | 0, 6 mjeseci |
|------------------|--|-------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| fHbp | % seropozitivnih* nakon 2. doze (95% CI) | titar prije cijepljenja <1:4 | N=369 100% (98-100) | N=179 100% (98-100) | N=55 100% (94-100) |
| | | titar prije cijepljenja ≥1:4 | N=269 100% (99-100) | N=140 100% (97-100) | N=31 100% (89-100) |
| | % 4-strukog povećanja nakon 2. doze (95% CI) | titar prije cijepljenja <1:4 | N=369 100% (98-100) | N=179 100% (98-100) | N=55 100% (94-100) |
| | | titar prije cijepljenja ≥1:4 | N=268 90% (86-93) | N=140 86% (80-92) | N=31 90% (74-98) |
| NadA | % seropozitivnih nakon 2. doze (95% CI) | titar prije cijepljenja <1:4 | N=427 100% (99-100) | N=211 99% (97-100) | N=64 98% (92-100) |
| | | titar prije cijepljenja ≥1:4 | N=212 100% (98-100) | N=109 100% (97-100) | N=22 100% (85-100) |
| | % 4-strukog povećanja nakon 2. doze (95% CI) | titar prije cijepljenja <1:4 | N=426 99% (98-100) | N=211 99% (97-100) | N=64 98% (92-100) |
| | | titar prije cijepljenja ≥1:4 | N=212 96% (93-98) | N=109 95% (90-98) | N=22 95% (77-100) |
| PorA P1.4 | % seropozitivnih nakon 2. doze (95% CI) | titar prije cijepljenja <1:4 | N=427 100% (98-100) | N=208 100% (98-100) | N=64 100% (94-100) |
| | | titar prije cijepljenja ≥1:4 | N=212 100% (98-100) | N=111 100% (97-100) | N=22 100% (85-100) |
| | % 4-strukog povećanja nakon 2. doze (95% CI) | titar prije cijepljenja <1:4 | N=426 99% (98-100) | N=208 100% (98-100) | N=64 100% (94-100) |
| | | titar prije cijepljenja ≥1:4 | N=211 81% (75-86) | N=111 77% (68-84) | N=22 82% (60-95) |
| NHBA | % seropozitivnih nakon 2. doze (95% CI) | titar prije cijepljenja <1:4 | N=2 100% (16-100) | N=9 100% (66-100) | - |
| | | titar prije cijepljenja ≥1:4 | N=44 100% (92-100) | N=37 100% (91-100) | - |
| | % 4-strukog povećanja nakon 2. doze (95% CI) | titar prije cijepljenja <1:4 | N=2 100% (16-100) | N=9 89% (52-100) | - |
| | | titar prije cijepljenjar ≥1:4 | N=44 30% (17-45) | N=37 19% (8-35) | - |

* % seropozitivnih = postotak ispitanika koji su postigli hSBA ≥ 1:4.

Podaci o postojanosti protutijela iz ispitivanja u adolescenata dobiveni su u nastavku ispitivanja faze 3. Približno 7,5 godina nakon dvije doze primarne serije imunizacije postoci ispitanika koji su imali hSBA ≥ 1:4 su se smanjili, te su se kod svih sojeva kretali u rasponu od 29% do 84%. Odgovor na booster dozu primijenjenu 7,5 godina nakon primarne serije ukazivao je na imunološko pamćenje jer su postoci ispitanika koji su postigli hSBA ≥ 1:4 kod svih sojeva iznosili od 93% do 100%.

U istom ispitivanju ocjenjivali su se i podaci o postojanosti protutijela iz dodatnog inicijalnog ispitivanja faze 3 provedenog u adolescenata. Približno 4 godine nakon dvije doze primarne serije imunizacije postoci ispitanika koji su imali hSBA ≥ 1:5 općenito su se smanjili, te su se sa raspona od 68% do 100% kod svih sojeva nakon druge doze spustili na raspon od 9% do 84% kod svih sojeva. Odgovor na booster dozu primijenjenu 4 godine nakon primarne serije ukazivao je na imunološko

pamćenje jer su postoci ispitanika koji su postigli hSBA \geq 1:5 kod svih sojeva iznosili od 92% do 100%.

Tablica 9. Odgovori serumskih baktericidnih protutijela u odraslih nakon dvije doze Bexsera primijenjene prema različitim shemama s dvije doze

| Antigen | | 0, 1 mjesec | 0, 2 mjeseca |
|-----------|-------------------------------|------------------|------------------|
| fHbp | 1 mjesec nakon 2. doze | N=28 | N=46 |
| | % seropozitivnih* (95% CI) | 100% (88-100) | 100% (92-100) |
| | hSBA GMT** (95% CI) | 100 (75-133) | 93 (71-121) |
| NadA | 1 mjesec nakon 2. doze | N=28 | N=46 |
| | % seropozitivnih (95% CI) | 100% (88-100) | 100% (92-100) |
| | hSBA GMT (95% CI) | 566 (338-948) | 144 (108-193) |
| PorA P1.4 | 1 mjesec nakon 2. doze | N=28 | N=46 |
| | % seropozitivnih (95% CI) | 96% (82-100) | 91% (79-98) |
| | hSBA GMT (95% CI) | 47 (30-75) | 32 (21-48) |

* % seropozitivnih = postotak ispitanika koji su postigli hSBA \geq 1:4.

** GMT = geometrijska sredina titra.

Serumski baktericidni odgovor na antigen NHBA nije procijenjen.

Imunogenost u posebnim populacijama

Djeca i adolescenti s nedostacima komplementa, asplenijom ili poremećajima funkcije slezene

U kliničkom ispitivanju faze 3, djeca i adolescenti u dobi od 2 do 17 godina s nedostacima komplementa (40), asplenijom ili poremećajima funkcije slezene (107), te zdravi ispitanici iste dobi (85) primili su 2 doze cjepiva Bexsero u razmaku od dva mjeseca. Mjesec dana nakon sheme cijepjenja s 2 doze, postotci ispitanika s hSBA \geq 1:5 u osoba s nedostacima komplementa i asplenijom ili poremećajima funkcije slezene bili su 87% odnosno 97% za antigen fHbp, 95% odnosno 100% za antigen NadA, 68% odnosno 86% za antigen PorA P1.4, 73% odnosno 94% za antigen NHBA, što upućuje na imunološki odgovor u tih imunokompromitiranih ispitanika. Postotci zdravih ispitanika s hSBA \geq 1:5 bili su 98% za antigen fHbp, 99% za antigen NadA, 83% za antigen PorA P1.4, i 99% za antigen NHBA.

Utjecaj cijepjenja na incidenciju bolesti

U Ujedinjenom Kraljevstvu Bexsero je uveden u nacionalni program cijepjenja u rujnu 2015. godine korištenjem sheme s dvije doze u dojenčadi (u dobi od 2 i 4 mjeseca), nakon čega slijedi booster doza (u dobi od 12 mjeseci). U tom kontekstu, britanska Agencija za javno zdravstvo (engl. *Public Health England*) provela je trogodišnje opservacijsko ispitivanje na nacionalnoj razini koje je obuhvatilo cijelu rođenu kohortu.

Nakon tri godine programa, kod dojenčadi pogodne za cijepjenje opaženo je statistički značajno smanjenje slučajeva invazivne meningokokne bolesti uzrokovane bakterijom *Neisseria meningitidis* grupe B od 75% [omjer incidencije od 0,25 (95% CI: 0,19; 0,36)], bez obzira na status cijepjenja dojenčeta ili predviđenu pokrivenost sojeva B grupe meningokoka.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Bexsero u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za sprječavanje meningokokne bolesti uzrokovane bakterijom *Neisseria meningitidis* grupe B (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
histidin
saharoza
voda za injekcije

Za adsorbens, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma tip I) i zaštitnim zatvaračem vrha (guma tipa I ili tipa II) sa ili bez igala.

Pakiranja od 1 ili 10 štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pri čuvanju lijeka, u napunjenoj štrcaljki koja sadrži suspenziju može se primijetiti tanak bjelkasti sloj.

Prije upotrebe, napunjenu štrcaljku treba dobro protresti da nastane homogena suspenzija.

Prije primjene cjepivo treba vizualno pregledati na moguću prisutnost čestica i promjenu boje. U slučaju prisutnosti bilo kakvih stranih čestica i/ili promjene fizičkog izgleda, nemojte primijeniti cjepivo. Ako se u pakiranju nalaze dvije igle različitih duljina, odaberite odgovarajuću iglu koja će osigurati intramuskularnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. siječnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

DD/MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI
I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U
PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača bioloških djelatnih tvari (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austrija

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari (OMV):

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet:

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114 Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Bexsero suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv meningokoka grupe B (rDNK, komponentno, adsorbirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Doza od 0,5 ml sadrži:

rekombinantne proteine NHBA (fuzijski)/NadA/fHbp (fuzijski) iz *Neisseria meningitidis* grupe B 50/50/50 mikrograma
vezikule vanjske membrane (OMV) iz *Neisseria meningitidis* grupe B soj NZ98/254, izmjereno kao količina ukupnih proteina koji sadrže PorA P1.4 25 mikrograma

Adsorbirano na aluminiјevu hidroksidu (0,5 mg Al³⁺).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natriјev klorid, histidin, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju (0,5 ml)

1 napunjena štrcaljka s 0,5 ml suspenzije s iglama

1 napunjena štrcaljka s 0,5 ml suspenzije bez igala

10 napunjenih štrcaljki, svaka s 0,5 ml suspenzije s iglama

10 napunjenih štrcaljki, svaka s 0,5 ml suspenzije bez igala

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za intramuskularnu primjenu.

Prije uporabe dobro protresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/812/001

EU/1/12/812/002

EU/1/12/812/003

EU/1/12/812/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bexsero suspenzija za injekciju
cjepivo protiv meningokoka B
i.m. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Bexsero suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki cjepivo protiv meningokoka grupe B (rDNK, komponentno, adsorbirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama i Vašem djetetu važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovo je cjepivo propisano samo Vama ili Vašem djetetu.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Bexsero i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Bexsero
3. Kako primjenjivati Bexsero
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bexsero
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je BEXSERO i za što se koristi

Bexsero je cjepivo protiv meningokoka grupe B.

Bexsero sadrži četiri različita sastojka iz površine bakterije *Neisseria meningitidis* grupe B.

Bexsero se daje osobama u dobi od 2 mjeseca i starijima za zaštitu od bolesti uzrokovane bakterijom *Neisseria meningitidis* grupe B. Te bakterije mogu uzrokovati ozbiljne i katkada po život opasne infekcije, kao što je meningitis (upala moždane ovojnice i ovojnice leđne moždine) i sepsu (trovanje krvi).

Cjepivo djeluje tako da specifično stimulira prirodni tjelesni obrambeni sustav cijepljene osobe. To rezultira zaštitom od bolesti.

2. Što morate znati prije nego vi ili vaše dijete primite BEXSERO

NEMOJTE primiti Bexsero:

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na djelatne tvari ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego Vi ili Vaše dijete primite Bexsero:

- ako Vi ili Vaše dijete imate tešku infekciju uz visoku temperaturu. U tom će se slučaju cijepljenje odgoditi. Prisutnost manje infekcije, primjerice prehlade, ne mora zahtijevati odgađanje cijepljenja, no prvo razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.
- ako Vi ili Vaše dijete imate hemofiliju ili neki drugi problem koji može spriječiti pravilno zgrušavanje Vaše krvi, primjerice liječenje lijekovima za razrjeđivanje krvi (antikoagulansima). Najprije se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri.
- ako Vi ili Vaše dijete primite terapiju koja blokira dio imunološkog sustava koji se naziva aktivacija komplementa, primjerice ekulizumab. Čak i ako ste Vi ili Vaše dijete cijepljeni

Bexserom, i dalje postoji povećani rizik od bolesti uzrokovane bakterijom *Neisseria meningitidis* grupe B.

- ako je Vaše dijete bilo prijevremeno rođeno (u 28 tjednu trudnoće ili ranije), posebice ako je imalo problema s disanjem. Zaustavljanje disanja ili nepravilno disanje tijekom kratkog vremena mogu biti češći u prva tri dana nakon cijepljenja kod tih beba te im može biti potreban poseban nadzor.
- ako Vi ili Vaše dijete imate alergiju na antibiotik kanamicin. Ako je prisutan, razina kanamicina u cjepivu je niska. Obratite se najprije svom liječniku ili medicinskoj sestri ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na kanamicin.

Nesvjestica, osjećaj nesvjestice ili druge reakcije povezane uz stres mogu se javiti kao odgovor na bilo koju injekciju iglom. Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako ste prije imali takvu vrstu reakcije.

Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na lateks. Zatvarač vrha štrcaljke može sadržavati prirodnu lateks gumu. Rizik od razvoja alergijske reakcije vrlo je malen, no Vaš liječnik ili medicinska sestra moraju biti svjesni Vaše alergije kada odlučuju trebati li Vi ili Vaše dijete primati Bexsero.

Ne postoje podaci o primjeni Bexsera u odraslih starijih od 50 godina. Postoje ograničeni podaci o primjeni Bexsera u bolesnika s kroničnim medicinskim stanjima ili s oslabljenim imunitetom. Ako Vi ili Vaše dijete imate oslabljeni imunitet (primjerice, zbog upotrebe imunosupresivnih lijekova ili infekcije HIV-om ili nasljednih oštećenja prirodnog tjelesnog obrambenog sustava), moguće je da je učinkovitost cjepiva Bexsero smanjena.

Kao i kod drugih cjepiva, Bexsero možda neće u potpunosti zaštititi sve cijepljene osobe.

Drugi lijekovi i Bexsero

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove ili ste nedavno primili bilo koje drugo cjepivo.

Bexsero se smije dati istodobno s bilo kojim sastojkom slijedećih cjepiva: difterija, tetanus, hripavac (pertusis), *Haemophilus influenzae* tip b, polio, hepatitis B, pneumokok, ospice, zaušnjaci, rubeola, vodene kozice i meningokok A, C, W, Y. Razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom za dodatne informacije.

Kada se daje istodobno s drugim cjepivima, Bexsero se mora primijeniti na zasebnom mjestu injiciranja.

Vaš liječnik ili medicinska sestra možda će Vas zatražiti da svojem djetetu dajete lijekove koji snižavaju vrućicu u vrijeme i nakon primanja Bexsera. To će pomoći u smanjenju nekih nuspojava Bexsera.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite Bexsero. Liječnik ipak može preporučiti da primite Bexsero ako postoji rizik izloženosti meningokoknoj infekciji.

Upravljanje vozilima i strojevima

Bexsero ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No, neke od nuspojava spomenutih u dijelu 4 „Moguće nuspojave” mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bexsero sadrži natrijev klorid

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati BEXSERO

Bexsero (0,5 ml) će Vama ili Vašem djetetu dati liječnik ili medicinska sestra. Cjepivo se injicira u mišić, u dojenčadi obično u bedro, a u djece, adolescenata i odraslih u nadlakticu.

Važno je da slijedite upute liječnika ili medicinske sestre tako da Vi ili Vaše dijete primite sve injekcije iz ciklusa.

Dojenčad koja prvu dozu primi u dobi od 2 do 5 mjeseci

Vaše dijete treba primiti osnovno cijepljenje od dvije ili tri injekcije cjepiva i nakon toga još jednu dodatnu injekciju (docjepljivanje).

- Prvu injekciju treba dati najranije u dobi od 2 mjeseca ako se za osnovno cijepljenje primjenjuju tri doze; razmak između injekcija treba biti najmanje 1 mjesec.
- Ako se za osnovno cijepljenje primjenjuju dvije doze; razmak između injekcija treba biti najmanje 2 mjeseca.
- Docjepljivanje će se primijeniti u dobi od 12 do 15 mjeseci, nakon što prođe najmanje 6 mjeseci od posljednje injekcije u sklopu osnovnog cijepljenja. U slučaju odgode, docjepljivanje se smije primijeniti najkasnije do dobi od 24 mjeseca.

Dojenčad koja prvu dozu primi u dobi od 6 do 11 mjeseci

Dojenčad u dobi od 6 do 11 mjeseci treba primiti dvije injekcije cjepiva, a nakon toga još jednu dodatnu injekciju (docjepljivanje).

- Razmak između injekcija treba biti najmanje 2 mjeseca.
- Docjepljivanje će se primijeniti u drugoj godini života nakon razmaka od najmanje 2 mjeseca od druge injekcije.

Djeca koja prvu dozu prime u dobi od 12 do 23 mjeseca

Djeca u dobi od 12 do 23 mjeseca trebaju primiti dvije injekcije cjepiva, a nakon toga još jednu dodatnu injekciju (docjepljivanje).

- Razmak između injekcija treba biti najmanje 2 mjeseca.
- Docjepljivanje će se primijeniti nakon razmaka od najmanje 12 do 23 mjeseca od druge injekcije.

Djeca koja prvu dozu prime u dobi od 2 do 10 godina

Djeca u dobi od 2 do 10 godina trebaju primiti dvije injekcije cjepiva.

- Razmak između injekcija treba biti najmanje 1 mjesec.

Vaše će dijete možda primiti i dodatnu injekciju cjepiva (docjepljivanje).

Adolescenti i odrasli koji prvu dozu prime u dobi od najmanje 11 godina

Adolescenti (u dobi od 11 i više godina) i odrasli trebaju primiti dvije injekcije cjepiva.

- Razmak između injekcija treba biti najmanje 1 mjesec.

Možda ćete primiti i dodatnu injekciju cjepiva (docjepljivanje).

Odrasli stariji od 50 godina

Ne postoje podaci za odrasle starije od 50 godina. Upitajte svojeg liječnika za savjet je li za Vas primjena Bexsera korisna.

U slučaju bilo kakvih pitanja o Bexseru, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i sva cjepiva, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako Bexsero primate Vi ili Vaše dijete, vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba) koje možete dobiti Vi ili Vaše dijete (prijavljene u svim dobnim skupinama) su:

- bol/osjetljivost na mjestu injiciranja, crvenilo kože na mjestu injiciranja, oticanje kože na mjestu injiciranja, otvrdnuće kože na mjestu injiciranja.

Sljedeće nuspojave također se mogu često pojavljivati nakon primanja ovog cjepiva.

Dojenčad i djeca (do 10 godina starosti)

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- vrućica (≥ 38 °C)
- gubitak apetita
- osjetljivost na mjestu injiciranja (uključujući jaku osjetljivost na mjestu injiciranja koja rezultira plakanjem uslijed pomicanja injicirane ruke ili noge)
- bol u zglobovima
- osip na koži (djeca u dobi od 12 do 23 mjeseca) (manje često nakon docjepljivanja)
- pospanost
- razdražljivost
- neuobičajeno plakanje
- povraćanje (manje često nakon docjepljivanja)
- proljev
- glavobolja

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- osip na koži (dojenčad i djeca u dobi od 2 do 10 godina)

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- visoka vrućica (≥ 40 °C)
- napadaji (uključujući febrilne napadaje)
- suhoća kože
- bljedoća (rijetko nakon docjepljivanja)

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- Kawasakijska bolest koja može uključivati simptome kao što su vrućica koja traje dulje od pet dana, povezana s osipom kože na trupu tijela nakon čega katkada slijedi guljenje kože na rukama i prstima, otečene žlijezde na vratu, crvenilo očiju, usana, grla i jezika
- osip praćen svrbežom, osip na koži

Adolescenti (u dobi od 11 i više godina) i odrasli

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- bol na mjestu injiciranja što rezultira nemogućnošću izvršavanja normalnih dnevnih aktivnosti
- bolni mišići i zglobovi
- mučnina
- opće loše osjećanje
- glavobolja

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka na tržište uključuju:

Alergijske reakcije koje mogu uključivati teško oticanje usana, usta, grla (što može uzrokovati otežano gutanje), otežano disanje sa zviždanjem pri disanju ili kašljanjem, osip, gubitak svijesti i vrlo nizak krvni tlak.

Kolaps (nagla pojava mišićne mlohavosti), slabiji odgovor nego obično ili gubitak svijesti te blijeda ili plavkasto obojena koža u male djece.

Osjećaj nesvjestice ili nesvjestica.

Kožni osip (adolescenti u dobi od 11 i više godina i odrasli).

Vrućica (adolescenti u dobi od 11 i više godina i odrasli).

Reakcije na mjestu injiciranja poput opsežnog oticanja cijepljenih udova, mjehurići na mjestu injiciranja ili oko njega i tvrda kvržica na mjestu injiciranja (koja može trajati dulje od mjesec dana).

Ukočenost vrata ili neugodna osjetljivost na svjetlost (fotofobija) koji ukazuju na meningealnu iritaciju prijavljeni su sporadično ubrzo nakon cijepljenja; ti su simptomi bili blage i prolazne prirode.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati BEXSERO

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika ili medicinsku sestru kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bexsero sadrži

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Djelatne tvari:

| | |
|--|---------------|
| Rekombinantni fuzijski protein NHBA iz <i>Neisseria meningitidis</i> grupe B ^{1,2,3} | 50 mikrograma |
| Rekombinantni protein NadA iz <i>Neisseria meningitidis</i> grupe B ^{1,2,3} | 50 mikrograma |
| Rekombinantni fuzijski protein fHbp iz <i>Neisseria meningitidis</i> grupe B ^{1,2,3} | 50 mikrograma |
| Vezikule vanjske membrane (OMV) iz <i>Neisseria meningitidis</i> grupe B soj NZ98/254 izmjereno kao količina ukupnih proteina koji sadrže PorA P1.4 ² | 25 mikrograma |

¹ proizvedeno u stanicama *E. coli* tehnologijom rekombinantne DNK

² adsorbirano na aluminijsku hidroksidu (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (Neisserial heparin vezujući antigen), NadA (*Neisseria* adhezin A), fHbp (faktor H vezujući protein)

Drugi sastojci:

natrijev klorid, histidin, saharoza i voda za injekcije (vidjeti dio 2 za dodatne informacije o natriju i lateksu).

Kako Bexsero izgleda i sadržaj pakiranja

Bexsero je suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma tip I) i zaštitnim zatvaračem vrha (guma tipa I ili tipa II) sa ili bez igala.

Pakiranja od 1 ili 10 štrcaljki.
Suspenzija je bijela opalescentna tekućina.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: +39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

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

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel.: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221
441customercontactuk@gsk.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Pri čuvanju lijeka, u napunjenoj štrcaljki koja sadrži suspenziju može se primijetiti tanak bjelkasti sloj.

Prije upotrebe, napunjenu štrcaljku treba dobro protresti da nastane homogena suspenzija.

Prije primjene cjepivo treba vizualno pregledati na moguću prisutnost čestica i promjenu boje. U slučaju prisutnosti bilo kakvih stranih čestica i/ili promjene fizičkog izgleda, nemojte primijeniti cjepivo. Ako se u pakiranju nalaze dvije igle različitih duljina, odaberite odgovarajuću iglu koja će osigurati intramuskularnu primjenu.

Ne zamrzavati.

Bexsero se ne smije miješati s drugim cjepivima u istoj štrcaljki.

Kada je potrebna istodobna primjena s drugim cjepivima, cjepiva se moraju primijeniti na zasebnim mjestima injiciranja.

Pazite da cjepivo injicirate samo intramuskularno.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.