

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bexsero injekcinė suspensija užpildytame švirkšte
Meningokokų B grupės vakcina (rDNR, komponentinė, adsorbuota)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje dozėje (0,5 ml) yra:

Rekombinantinis <i>Neisseria meningitidis</i> B grupės NHBA sulietas baltymas ^{1, 2, 3}	50 mikrogramų
Rekombinantinis <i>Neisseria meningitidis</i> B grupės NadA baltymas ^{1, 2, 3}	50 mikrogramų
Rekombinantinis <i>Neisseria meningitidis</i> B grupės fHbp sulietas baltymas ^{1, 2, 3}	50 mikrogramų
<i>Neisseria meningitidis</i> B grupės NZ98/254 padermės išorinės membranos pūslelės (OMV), nustatoma pagal bendrą baltymo, kurio sudėtyje yra PorA P1.4, kiekį ²	25 mikrogramai

¹ pagamintas *E. coli* ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu

² adsorbuotas aliuminio hidroksidu (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (*Neisseria* hepariną surišantis antigenas), NadA (*Neisseria* adhesinas A), fHbp (H faktorių surišantis baltymas)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija.

Balta opalinė skysta suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Bexsero skirtas aktyviajai 2 mėnesių amžiaus ir vyresnių asmenų imunizacijai nuo infekcinių meningokokinių ligų, sukeltų B grupės *Neisseria meningitidis*. Vakcinuojant reikia atsižvelgti į infekcinių ligų poveikį skirtingų amžiaus grupių asmenims ir B grupės padermių antigeno epidemiologijos kintamumą skirtinguose geografiniuose regionuose. Informacija apie apsaugą nuo specifinių B grupės padermių pateikta 5.1 skyriuje.

Vartojant šią vakciną reikia laikytis oficialių rekomendacijų.



NUORAŠAS TIKRAS:

Pardavimo vadybininkė
Jurgita Latvėnienė

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

1 lentelė. Dozavimo suvestinė

Amžiaus grupė	Pradinė imunizacija	Intervalai tarp pradinių dozių	Stiprinamoji dozė
Kūdikiams nuo 2 iki 5 mėnesių	Trys dozės po 0,5 ml pirmąją dozę skiriant 2 mėnesių amžiaus asmenims ^a	Ne mažiau kaip 1 mėnuo	Taip, viena dozė, skiriama tarp 12 ir 15 mėnesių ^{b, c}
Nevakcinuoti kūdikiams nuo 6 iki 11 mėnesių	Dvi dozės po 0,5 ml	Ne mažiau kaip 2 mėnesiai	Taip, viena dozė, skiriama antraisiais gyvenimo metais, esant bent 2 mėnesių intervalui tarp pirmosios vakcinacijos serijos ir stiprinamosios dozės ^c
Nevakcinuoti vaikai nuo 12 iki 23 mėnesių	Dvi dozės po 0,5 ml	Ne mažiau kaip 2 mėnesiai	Taip, viena dozė, skiriama 12-23 mėnesių intervalu tarp pirmosios vakcinacijos serijos ir stiprinamosios dozės ^c
Vaikams nuo 2 iki 10 metų	Dvi dozės po 0,5 ml	Ne mažiau kaip 2 mėnesiai	Poreikis nenustatytas ^d
Paaugliai (nuo 11 metų) ir suaugusieji *	Dvi dozės po 0,5 ml	Ne mažiau kaip 1 mėnuo	Poreikis nenustatytas ^d

- ^a Pirmąją dozę turi būti skiriama 2 mėnesių amžiaus asmenims. Bexsero saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 8 savaičių amžiaus kūdikiams nenustatytas. Nėra duomenų.
- ^b Jei uždelsiama, stiprinamosios dozės negalima švirkšti vėliau kaip iki 24 mėnesių amžiaus.
- ^c Žr. 5.1 skyrių. Tolimesnės stiprinamosios dozės poreikis ir laikas nenustatyti.
- ^d Žr. 5.1 skyrių.
- * 50 metų ir vyresnių suaugusiųjų duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vakcina sušvirkščiama giliai į raumenis. Kūdikiams geriausia švirkšti į šlaunies anterolateralinę dalį, o vyresniems pacientams – žasto deltinio raumens srityje.

Jei vienu metu vartojama daugiau nei viena vakcina, injekcijas reikia suleisti skirtingose vietose.

Vakcinos negalima švirkšti į veną, po oda ar į odą ir maišyti viename švirkšte su kitomis vakcinomis.

Vakcinos ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kaip ir kitų vakcinų, Bexsero vartojimas turi būti atidėtas, jei pacientas serga ūmine sunkia karščiavimą sukeliančia liga. Tačiau esant nedidelei infekcijai, pvz., peršalus, vakcinacijos atidėti nereikėtų.

Vaistinio preparato negalima švirkšti į kraujagysles.

Kaip ir vartojant visas injekcines vakcinas, būtina pasirūpinti greitai pasiekiamą reikiama medicinine pagalba ir priežiūra, jei vakcina sukeltų anafilaksinę reakciją.

Dėl paciento psichogeninės reakcijos į adatos dūrį, vakcinacijos metu gali pasireikšti su nerimu susijusių reakcijų, įskaitant vazovagališkas reakcijas (sinkopė), hiperventiliacija arba stresas (žr. 4.8 skyrių). Svarbu imtis priemonių norint išvengti paciento sužeidimų apalpus. Šios vakcinos nereikėtų skirti asmenims, sergantiems trombocitopenija ar bet kokia kita kraujo krešėjimo funkciją trikdančia liga, dėl kurios gydymas injekcijomis į raumenis draudžiamas, išskyrus atvejus, kai numatoma nauda gerokai viršija galimą riziką.

Kaip ir visos kitos vakcinos, Bexsero negali apsaugoti visų šia vakcina paskiepytų žmonių. Bexsero neskirtas apsaugoti nuo visų paplitusių B grupės meningokoko padermių (žr. skyrių 5.1).

Sveikatos priežiūros specialistai turi įsidėmėti, kad po vakcinacijos kūdikiams ir vaikams (jaunesniems nei 2 metų amžiaus) gali pakilti temperatūra. Taip nutinka vartojant daugelį vakcinų. Vakcinacijos metu ir netrukus po jos profilaktiškai paskyrus antipiretikų galima sumažinti karščiavimo, atsiradusio dėl vakcinos, dažnį ir intensyvumą. Gydymas antipiretikais turi būti skiriamas atsižvelgiant į konkrečioje vietovėje galiojančias kūdikių ir vaikų (iki 2 metų amžiaus) gydymo nuostatas.

Duomenų, kaip Bexsero reikia vartoti pacientams, kurių imuninės sistemos reakcijos susilpnėjusios, nėra. Vakcinuojant asmenis, kurių imuninė sistema sutrikusi, apsauginių antikūnų reakcijų gali nepasireikšti.

Neturima duomenų apie vyresnių nei 50 metų pacientų, ar lėtinėmis ligomis sergančių pacientų, gydymą Bexsero.

Paskyrus pradines imunizacijos serijas neišnešiotiems kūdikiams (gimusiems po ≤ 28 savaičių nėštumo) ir ypač kūdikiams, kurių neišsivysčiusi kvėpavimo sistema, reikia turėti omenyje apnėjos riziką ir apsvarstyti poreikį stebėti kvėpavimą 48–72 valandas. Šios amžiaus grupės kūdikiams vakcinacijos nauda yra didelė, todėl jos atsisakyti ar atidėti nepatariama.

Švirkšto antgalio dangtelio sudėtyje gali būti natūralaus kaučiuko latekso. Nors alerginių reakcijų rizika labai maža, sveikatos priežiūros specialistai turėtų apsvarstyti naudos ir rizikos santykį prieš skirdami vakciną pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė padidėjęs jautrumas lateksui.

Pirminiame gamybos procese naudojamas kanamicinas, vėliau jis pašalinamas. Jei kanamicino lieka, jo kiekis pagamintoje vakcinoje yra mažiau nei 0,01 mikrogramo vienoje dozėje. Neišvirta, ar saugu Bexsero skiepyti kanamicinui jautrius asmenis.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas su kitomis vakcinomis

Bexsero galima skirti vartoti kartu su bet kuriuo iš toliau išvardytų vienvalenčių ar kombinacinių vakcinų sudėtyje esančių vakcininių antigenų: difterijos, stabligės, neląstelinio kokliušo, B tipo *Haemophilus influenzae*, inaktyvinto poliomielito, hepatito B, septynvalenčio pneumokokinio konjugato, tymų, kiaulytės, raudonukės, vėjaraupių.

Klinikiniai tyrimai parodė, kad rutinines vakcinas vartojant kartu su Bexsero, imuninės sistemos atsakas nebuvo paveiktas, remiantis nesumažėjusiu antikūnų atsako lygiu palyginti su tuo, koks jis buvo rutinines vakcinas vartojant atskirai. Ištyrus reakcijas į inaktyvintą 2 tipo poliomielito virusą ir pneumokokinio konjugato 6B serotipą gauti prieštaringi rezultatai, be to, buvo pastebėtas žemesnis kokliušo antigeną pertaktinę veikiančių antikūnų titras, bet šie duomenys nereiškia, kad sąveika kliniškai reikšminga.

Dėl didesnės karščiavimo, jautrumo injekcijos vietoje, dirglumo ir pakitusių valgyimo įpročių tikimybės, kai Bexsero buvo vartojama kartu su anksčiau išvardytomis vakcinomis, jei įmanoma, reikia vakcinuoti atskirai. Profilaktiškai vartojant paracetamolio, karščiavimo dažnumas ir stiprumas sumažėja, o Bexsero ar kitų rutininių vakcinų imunogeniškumas nepaveikiamas. Kitų antipiretikų (ne paracetamolio) poveikis imuniniam atsakui netirtas.



Bexsero vartojimas kartu su anksčiau nepaminėtomis vakcinomis neištirtas.

Vartojant Bexsero kartu su kitomis vakcinomis injekcijų vietas turi skirtis (žr. 4.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie poveikį nėštumui nepakanka.

Galimas pavojus nėščiosioms nežinomas. Nepaisant to, vakcinuoti reikia, jei yra aiškus meningokoko infekcijos pavojus.

Atlikus tyrimą su triušio patele nepastebėta jokio toksinio poveikio nėščiajai ar vaisiui ir jokio poveikio nėštumui, motinos elgesiui, vaisingumui ar postnataliniam vystymuisi. Šio tyrimo metu jai buvo sušvirkšta Bexsero dozė, apskaičiuota pagal kūno svorį, atitiko 10 kartų didesnę nei viena dozė žmogui.

Žindymas

Nėra duomenų apie motinos ar vaiko saugumą vartojant vakciną žindymo laikotarpiu. Imunizacija žindymo laikotarpiu turi būti atliekama įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Ištyrus vakcinacijos poveikį triušio patelėms ir jų jaunikliams per 29 dienų žindymo laikotarpį nepastebėta jokių nepageidaujamų reakcijų. Bexsero imunogeninės savybės pasireiškė jauniklius atsivedusioms patelėms, vakcinuotoms prieš žindymą, ir antikūnų buvo aptikta jaunikliuose, bet piene jų neaptikta.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

Atliekant gyvūnų tyrimus poveikis patelių vaisingumui nenustatytas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

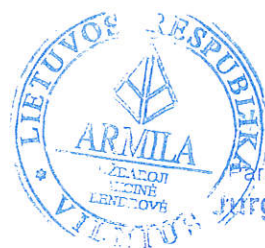
Bexsero gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau kai kurie 4.8 skyriuje „Nepageidaujamas poveikis“ paminėti reiškiniai gali laikinai paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Siekiant įvertinti Bexsero saugumą buvo atlikta 14 tyrimų, įskaitant 10 atsitiktinių imčių kontroliuojamus klinikinius tyrimus, jų metu stebėti 8776 pacientai (nuo 2 mėnesių amžiaus), kuriems buvo skirta bent viena Bexsero dozė. Bexsero recipientai buvo 5849 kūdikiai ir vaikai (iki 2 metų amžiaus), 250 vaikų (nuo 2 iki 10 metų amžiaus), 2677 paaugliai ir suaugusieji. Iš subjektų, gavusių pradinę Bexsero serijas kūdikiams, 3285 stiprinamąją dozę gavo antraisiais gyvenimo metais. Vėlesnio tyrimo, kurio metu Bexsero vartojo dar 207 vaikai, duomenys buvo papildomai įvertinti.

Klinikinių tyrimų su kūdikiais ir vaikais (jaunesniais nei 2 metų amžiaus) metu dažniausiai pasireiškusios lokalios ir sisteminės reakcijos buvo jautrumas ir eritema injekcijos vietoje, karščiavimas ir dirglumas.



Kūdikių, skiepytų, kai jie buvo 2, 4 ir 6 mėnesių amžiaus, klinikinių tyrimų metu karščiavimas ($>38^{\circ}\text{C}$) pasireiškė 69–79 % pacientų, kai Bexsero buvo skiriamas kartu su rutininėmis vakcinomis (į kurių sudėtį įeina šie antigenai: septynvalenčio pneumokokinio konjugato, difterijos, stabligės, nelastelinio kokliušo, hepatito B, inaktyvinto poliomielito ir B tipo *Haemophilus influenzae*), palyginti su 44–59 % pacientų, skiepytų tik rutininėmis vakcinomis. Be to, užfiksuotas didesnis Bexsero ir kitomis rutininėmis vakcinomis vakcinuotų kūdikių, vartojančių antipiretikus, skaičius. Klinikinių tyrimų metu vartojant tik Bexsero karščiavimo atvejų pasitaikė panašiai tiek, kiek vartojant rutinines kūdikių vakcinas. Karščiavimas pasireiškėdavo pagal nuspėjamą modelį ir dažniausiai praeidavo kitą dieną po vakcinacijos.

Paauglių ir suaugusiųjų klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų ir sisteminės reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje, negalavimas ir galvos skausmas.

Tiriant tolesnį vakcinacijos serijos dozių vartojimą nepastebėta jokio nepageidaujamų reakcijų dažnėjimo ar stiprėjimo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos (po pradinės imunizacijos ar stiprinamosios dozės), kurios laikomos bent kiek susijusios su vakcinacija, suskirstytos pagal dažnį.

Dažnis apibrėžiamas taip:

Labai dažnas: ($\geq 1/10$).

Dažnas: (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Nedažnas: (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$).

Retas: (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

Labai retas: ($< 1/10\,000$).

Dažnis nežinomas: (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas nuo sunkiausio iki lengviausio.

Be pranešimų per klinikinius tyrimus, vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo gauta savanoriškų pranešimų apie Bexsero sukeltas nepageidaujamas reakcijas iš viso pasaulio. Jos nurodytos toliau. Kadangi apie šias reakcijas pranešta savanoriškai ir nežinomas tikslus populiacijos dydis, ne visada galima patikimai nustatyti jų dažnumą ir todėl jie išvardyti su nežinomais dažniais.

Kūdikiams ir vaikams (iki 10 metų amžiaus)

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: alerginės reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni: valgymo sutrikimai.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: mieguistumas, neįprastas verkimas, galvos skausmas.

Nedažni: priepuoliai (įskaitant karščiavimo priepuolius).

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: blyškumas (retas po stiprinamosios dozės).

Reti: Kavasakio sindromas.

Virškinamojo trakto sutrikimai

Labai dažni: viduriavimas, vėmimas (nedažni po stiprinamosios dozės)



UORAS TIKRAS:

Pardavimo vadybininkė
Jurgita Latvėnienė

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažni: bėrimas (12–23 mėnesių vaikai) (nedažnas po stiprinamosios dozės)

Dažni: bėrimas (kūdikiams ir vaikai nuo 2 iki 10 metų)

Nedažni: egzema

Reti: dilgėlinė

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Labai dažni: artralgija.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: karščiavimas ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), jautrumas injekcijos vietoje (įskaitant didelį jautrumą injekcijos vietoje, kai pacientas, pajudinęs galūnę, į kurią buvo švirkšta, pravirksta), injekcijos vietos paraudimas, patinimas ar sukietėjimas, dirglumas.

Nedažni: karščiavimas ($\geq 40^{\circ}\text{C}$).

Dažnis nežinomas: puselės injekcijos vietoje arba aplink ją.

Paaugliai (nuo 11 metų amžiaus) ir suaugusieji

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: alerginės reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas).

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: galvos skausmas.

Dažnis nežinomas: apalpinimas arba vazovaginės reakcijos į injekciją.

Virškinamojo trakto sutrikimai

Labai dažni: pykinimas.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Labai dažni: mialgija, artralgija.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: skausmas injekcijos vietoje (įskaitant stiprų injekcijos vietos skausmą, kai pacientas negali atlikti įprastos kasdienės veiklos), injekcijos vietos patinimas, sukietėjimas ar eritema, negalavimas.

Dažnis nežinomas: puselės injekcijos vietoje arba aplink ją.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Su perdozavimu susijusi patirtis yra ribota. Perdozavus rekomenduojama stebėti gyvybines funkcijas ir gydyti galimus simptomus.



5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: meningokokinės vakcinos, ATC kodas: J07AH09.

Veikimo mechanizmas

Imunizacija Bexsero vakcina skirta bakterijas naikinančių antikūnų, kurie atpažįsta vakcinos antigenus NHBA, NadA, fHbp ir PorA P1.4 (imunodominantinis antigenas, esantis OMV komponente), gamybai stimuliuoti ir saugoti nuo invazinės meningokokinės ligos (IML). Kadangi šie antigenai skirtingų padermių yra išreikšti įvairiai, meningokokai su pakankama šių antigenų raiška yra jautrūs reakcijos į vakciną metu susidariusių bakterijas naikinančių antikūnų poveikiui. Meningokokų antigenų tipavimo sistema (MATS) buvo sukurta tam, kad būtų galima nustatyti ryšį tarp įvairių B grupės meningokokų bakterijų padermių antigenų profilių ir padermių sunaikinimo atliekant serumo baktericidinį tyrimą su žmogaus komplementu (hSBA). Ištyrus apie 1 000 įvairių invazinių B grupės meningokokų kultūrų, surinktų 2007–2008 m. 5 Europos šalyse, nustatyta, kad atsižvelgiant į kilmės šalį, nuo 73 % iki 87 % B grupės meningokokų kultūrų turėjo atitinkamą MATS antigeno profilį, jautrų vakcinai. Nustatyta, kad iš viso 78 % (95 % pasikliautinis intervalas 63–90 %) iš maždaug 1 000 padermių buvo potencialiai jautrios po vakcinacijos susidariusiems antikūnams.

Klinikinis veiksmingumas

Klinikiniais tyrimais Bexsero veiksmingumas nebuvo vertintas. Išvados apie vakcinos veiksmingumą buvo padarytos pademonstravus serumo baktericidinių antikūnų reakcijas į kiekvieną iš vakcinos antigenų (žr. skyrių „Imunogeniškumas“).

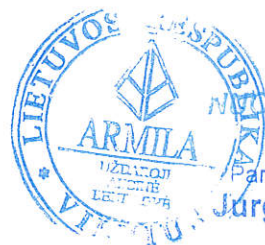
Imunogeniškumas

Serumo baktericidinių antikūnų reakcijos į kiekvieną iš vakcinos antigenų (NadA, fHbp, NHBA ir PorA P1.4) buvo vertinamos taikant keturių B grupės meningokokinių orientacinių padermių rinkinį. Baktericidinių antikūnų poveikis šioms padermėms buvo vertinamas atliekant serumo baktericidinio poveikio tyrimą kaip komplemento šaltinį naudojant žmogaus serumą (hSBA). Nėra duomenų apie visus vakcinų grafikus naudojant atskaitinę padermę NHBA išgauti.

Dauguma pirminių imunogeniškumo tyrimų buvo atlikti kaip atsitiktinės imties kontroliuojamieji multicentriniai klinikiniai tyrimai. Buvo vertinta, kaip pasireiškia kūdikių, vaikų, paauglių, suaugusiųjų imunogeniškumas.

Kūdikių ir vaikų imunogeniškumas

Kūdikių tyrimų metu dalyviai gavo tris Bexsero dozes 2, 4 ir 6 arba 2, 3 ir 4 gyvenimo mėnesiais ir stiprinamąją dozę antraisiais gyvenimo metais (būdami ne jaunesni nei 12 mėnesių amžiaus). Serumo buvo paimta prieš vakcinaciją, praėjus vienam mėnesiui po trečiosios vakcinacijos (žr. 2 lentelę) ir praėjus vienam mėnesiui po stiprinamosios vakcinacijos. (žr. 3 lentelę). Atliekant tęstinį tyrimą, imuninės sistemos reakcijos išsilaikymas buvo vertintas praėjus vieneriems metams po stiprinamosios dozės (žr. 3 lentelę). Anksčiau nevakcinuotiems vaikams buvo skirtos dvi dozės antraisiais gyvenimo metais, o antikūnų išsilaikymas buvo vertinamas praėjus vieneriems metams po antrosios dozės. Be to, imunogeniškumas po dviejų dozių buvo užfiksuotas atliekant kitą tyrimą, kuriame tirtas vaistinio preparato poveikis kūdikiams nuo 6 iki 8 mėnesių amžiaus (žr. 4 lentelę).



PARAŠAS TIKRAS:

Pardavimo vadybininkė
Jurgita Latvėnienė

Kūdikų nuo 2 iki 6 mėnesių amžiaus imunogeniškumas

Imunogeniškumo rodmenys praėjus vienam mėnesiui po trijų Bexsero dozių, paskirtų 2, 3, 4 ir 2, 4, 6 gyvenimo mėnesiais, pateikti 2 lentelėje. Baktericidinių antikūnų atsakas į meningokokines orientacines padermes praėjus vienam mėnesiui po trečiosios vakcinacijos fHbp, NadA ir PorA P1.4 antigenų požiūriu buvo stiprus taikant abu Bexsero vakcinacijos planus. Kūdikų, vakcinuotų pagal 2, 4, 6 mėnesių vakcinacijos planą, baktericidinis atsakas į NHBA antigeną tai pat buvo stiprus, bet antigenas pasirodė esąs mažiau imunogeniškas vakcinuojant pagal 2, 3, 4 mėnesių vakcinacijos planą. Nežinoma, kokių klinikinių pasekmių gali turėti sumažėjęs NHBA antigeno imunogeniškumas taikant šį vakcinacijos planą.

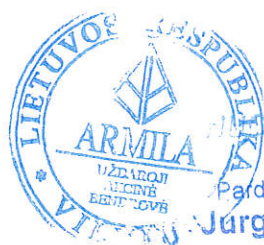
2 lentelė. Serumo baktericidinių antikūnų reakcija praėjus 1 mėnesiui po trečiosios Bexsero dozės, sušvirkštos 2, 3, 4 arba 2, 4, 6 gyvenimo mėnesiais.

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

* seroteigiamas, % = pacientų, kurių hSBA siekė $\geq 1:5$, procentas.

** GMT = geometrinis titrų vidurkis.

3 lentelėje pateikti duomenys rodo baktericidinių antikūnų atsparumą praėjus 8 mėnesiams po vakcinacijos 2, 3 ir 4 gyvenimo mėnesiais ir praėjus 6 mėnesiams po Bexsero vakcinacijos 2, 4 ir 6 gyvenimo mėnesiais (laikotarpis prieš stiprinamąją dozę) ir stiprinamosios dozės poveikį po ketvirtosios Bexsero dozės, paskirtos sulaukus 12 mėnesių amžiaus. 3 lentelėje taip pat parodytas imuninės sistemos reakcijos išsilaikymas praėjus vieneriems metams po stiprinamosios dozės.



3 lentelė. Serumo baktericidinių antikūnų reakcija po stiprinamosios dozės, paskirtos praėjus 12 mėnesių po pradinių serijų, skirtų 2, 3 ir 4 arba 2, 4 ir 6 gyvenimo mėnesiais ir baktericidinių antikūnų išsilaikymas praėjus vieneriems metams po stiprinamosios dozės

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

* laikotarpis prieš stipr. dozę nurodo baktericidinių antikūnų išsilaikymą praėjus 8 mėnesiams po Bexsero vakcinacijos, atliktos 2, 3 ir 4 gyvenimo mėnesiais ir praėjus 6 mėnesiams po Bexsero vakcinacijos, atliktos 2, 4 ir 6 gyvenimo mėnesiais.

** seroteigiamas, % = pacientų, kurie įgijo hSBA $\geq 1:5$, procentas.

*** GMT = geometrinis titrų vidurkis.

Papildomai ištyrus 4 metų amžiaus vaikus, kuriems buvo taikytas toks pat pradinių serijų ir stiprinamosios dozės vakcinacijos planas, kaip ir kūdikiams, pastebėtas žemesnis PorA P1.4 ir fHbp antigenus veikiančių antikūnų titras (atitinkamai 9 %–10 % ir 12 %–20 % pacientų, kurių hSBA pasiekė $\geq 1:5$). Šio tyrimo metu ištyrus reakciją į tolesnes dozes nustatyta, kad susiformavo imunologinė atmintis, nes po tolesnės vakcinacijos hSBA $\geq 1:5$ įgijusių pacientų pagal PorA P1.4 antigenus buvo 81 %–95 %, o pagal fHbp antigenus – 97 %–100 %. Klinikinis šio tyrimo reikšmingumas ir papildomų stiprinamųjų dozių poreikis siekiant ilgiau išlaikyti imuniteto apsaugą nenustatyti.



[Handwritten signature]

Vaikų nuo 6 iki 11 mėnesių, nuo 12 iki 23 mėnesių ir nuo 2 iki 10 metų amžiaus imunogeniškumas

Vaikų nuo 6 iki 26 mėnesių amžiaus imunogeniškumas po dviejų dozių, paskirtų su dviejų mėnesių intervalu, buvo užfiksuotas trijuose tyrimuose, kurių rezultatų santrauka pateikta 4 lentelėje. Serologinės reakcijos į kiekvieną vakcinos antigeną ir hSBA GMT rodmenys buvo aukšti. Panašūs rodmenys gauti po dviejų dozių serijų, paskirtų 6–8 mėnesių amžiaus kūdikiams ir 13–15 bei 24–26 mėnesių amžiaus vaikams. Be to, 4 lentelėje pateikti duomenys apie antikūnų išsilaikymą praėjus vieneriems metams po dviejų 13 ir 15 gyvenimo mėnesiais paskirtų dozių.

4 lentelė. Serumo baktericidinių antikūnų reakcija po Bexsero vakcinacijos, paskirtos 6 ir 8 gyvenimo mėnesiais, 13 ir 15 gyvenimo mėnesiais ar 24 ir 26 gyvenimo mėnesiais ir baktericidinių antikūnų išsilaikymas praėjus vieneriems metams po dviejų 13 ir 15 gyvenimo mėnesiais paskirtų dozių

Antigenas		Amžiaus intervalas		
		Nuo 6 iki 11 mėnesių amžiaus	Nuo 12 iki 23 mėnesių amžiaus	Nuo 2 iki 10 metų amžiaus
		Vakcinacijos amžius		
		6, 8 mėn.	13, 15 mėn.	24, 26 mėn.
fHbp	<u>1 mėnuo po 2-os dozės</u> seroteigiamas, %* (95 % PI) hSBA GMT** (95 % PI)	N = 23 100% (85-100) 250 (173-361)	N = 163 100% (98-100) 271 (237-310)	N = 105 100% (97-100) 220 (186-261)
	<u>12 mėnesių po 2-os dozės</u> seroteigiamas, % (95 % PI) hSBA GMT (95 % PI)	-	N = 68 74% (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	<u>1 mėnuo po 2-os dozės</u> seroteigiamas, % (95 % PI) hSBA GMT (95 % PI)	N = 23 100% (85-100) 534 (395-721)	N = 164 100% (98-100) 599 (520-690)	N = 103 99% (95-100) 455 (372-556)
	<u>12 mėnesių po 2-os dozės</u> seroteigiamas, % (95 % PI) hSBA GMT (95 % PI)	-	N = 68 97% (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	<u>1 mėnuo po 2-os dozės</u> seroteigiamas, % (95 % PI) hSBA GMT (95 % PI)	N = 22 95% (77-100) 27 (21-36)	N = 164 100% (98-100) 43 (38-49)	N = 108 98% (93-100) 27 (23-32)
	<u>12 mėnesių po 2-os dozės</u> seroteigiamas, % (95 % PI) hSBA GMT (95 % PI)	-	N = 68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	<u>1 mėnuo po 2-os dozės</u> seroteigiamas, % (95 % PI) hSBA GMT (95 % PI)	-	N = 46 63% (48-77) 11 (7,07-16)	N = 100 97% (91-99) 38 (32-45)
	<u>12 mėnesių po 2-os dozės</u> seroteigiamas, % (95 % PI) hSBA GMT (95 % PI)	-	N = 65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)	-

* seroteigiamas, % = pacientų, kurie įgijo hSBA $\geq 1:4$ (intervale nuo 6 iki 11 mėnesių amžiaus) ir hSBA $\geq 1:5$ (intervaluose nuo 12 iki 23 mėnesių amžiaus ir nuo 2 iki 10 metų).

** GMT = geometrinis titrų vidurkis.

Dviejų testinių tyrimų metu buvo tirta papildoma 67 vaikų grupė po Bexsero vakcinacijos 40–44 gyvenimo mėnesiais (atitinkamai N = 36 ir N = 29–31). Buvo pastebėtas keturių orientacinių antigenų hSBA titrų augimas. Seroteigiamų pacientų buvo 100 % pagal fHbp ir NadA; 94 % ir 90 % pagal PorA P1.4; 89 % ir 72 % pagal NHBA.

Paauglių (nuo 11 metų) ir suaugusiųjų imunogeniškumas

Paaugliams buvo skirtos dvi Bexsero dozės su vieno, dviejų ar šešių mėnesių intervalu tarp jų; gauti duomenys pateikti 5 ir 6 lentelėse.

Suaugusiųjų tyrimų duomenys gauti paskyrus jiems dvi Bexsero dozes vieno ar dviejų mėnesių intervalu tarp jų. (žr. 7 lentelę).

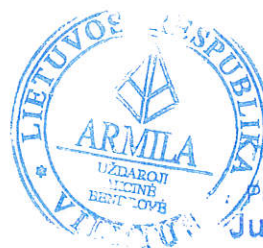
Ištyrus Bexsero vartojimą pagal dviejų dozių, skiriamų su vieno ar dviejų mėnesių intervalu, vakcinacijos planą, gauti panašūs tiek suaugusiųjų, tiek paauglių imuninių reakcijų rezultatai. Be to, stebėtos panašios paauglių reakcijos skyrus dvi dozes Bexsero esant šešių mėnesių intervalui.

5 lentelė. Paauglių serumo baktericidinių antikūnų reakcija praėjus vienam mėnesiui po dviejų Bexsero dozių suvartojimo pagal skirtingus dviejų dozių planus ir baktericidinių antikūnų išlikimas 18–23 mėn. po antrosios dozės

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

* seroteigiamas, % = pacientų, kurie įgijo hSBA $\geq 1:4$, procentas.

** GMT = geometrinis titrų vidurkis.



[Handwritten signature]

Atliekant paauglių tyrimą baktericidinės reakcijos po dviejų Bexsero dozių buvo suklasifikuotos pagal pradinį hSBA, mažesnę arba lygų, arba didesnę už 1:4. 6 lentelėje pateikti serologinių reakcijų rodmenys ir pacientų, kurių hSBA titras nuo pradinės vertės padidėjo bent 4 kartus, procentas praėjus vienam mėnesiui po antrosios Bexsero dozės. Po Bexsero vakcinacijos daugumos pacientų serologinė reakcija buvo teigiama ir 4 kartus padidėjo hSBA titrai, neatsižvelgiant į būklę iki vakcinacijos.

6 lentelė. Paauglių, kuriems pasireiškė serologinė reakcija ir bent 4 kartus padidėjo baktericidinis titras procentinė dalis praėjus vienam mėnesiui po dviejų Bexsero dozių, paskirti pagal skirtingus dviejų dozių planus; suklasifikuota pagal titrus iki vakcinacijos.

Antigenas			0, 1 mėn.	0, 2 mėn.	0, 6 mėn.
fHbp	seroteigiamas po 2-os dozės, %* (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 369 100 % (98-100)	N = 179 100 % (98-100)	N = 55 100 % (94-100)
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 269 100 % (99-100)	N = 140 100 % (97-100)	N = 31 100 % (89-100)
	su 4 kartus padidėjusiu titru po 2-os dozės, % (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 369 100 % (98-100)	N = 179 100 % (98-100)	N = 55 100 % (94-100)
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 268 90 % (86-93)	N = 140 86 % (80-92)	N = 31 90 % (74-98)
NadA	seroteigiamas po 2-os dozės, % (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 427 100 % (99-100)	N = 211 99 % (97-100)	N = 64 98 % (92-100)
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 212 100 % (98-100)	N = 109 100 % (97-100)	N = 22 100 % (85-100)
	su 4 kartus padidėjusiu titru po 2-os dozės, % (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 426 99 % (98-100)	N = 211 99 % (97-100)	N = 64 98 % (92-100)
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 212 96 % (93-98)	N = 109 95 % (90-98)	N = 22 95 % (77-100)
PorA P1.4	seroteigiamas po 2-os dozės, % (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 427 100 % (98-100)	N = 208 100 % (98-100)	N = 64 100 % (94-100)
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 212 100 % (98-100)	N = 111 100 % (97-100)	N = 22 100 % (85-100)
	su 4 kartus padidėjusiu titru, po 2-os dozės % (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 426 99 % (98-100)	N = 208 100 % (98-100)	N = 64 100 % (94-100)
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 211 81 % (75-86)	N = 111 77 % (68-84)	N = 22 82 % (60-95)
NHBA	seroteigiamas po 2-os dozės, % (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 2 100 % (16-100)	N = 9 100 % (66-100)	-
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 44 100 % (92-100)	N = 37 100 % (91-100)	-
	su 4 kartus padidėjusiu titru po 2-os dozės, % (95 % PI)	titras iki vakcinacijos <1:4	N = 2 100 % (16-100)	N = 9 89 % (52-100)	-
		titras iki vakcinacijos ≥1:4	N = 44 30 % (17-45)	N = 37 19 % (8-35)	-

* seroteigiamas, % = pacientų, kurie įgijo hSBA ≥1:4, procentas.



Pardavimo vadybininkė
Jurgita Latvėnienė

7 lentelė Suaugusiųjų serumo baktericidinių antikūnų reakcija po dviejų Bexsero dozių suvartojimo pagal skirtingus dviejų dozių planus

Antigenas		0, 1 mėn.	0, 2 mėn.
fHbp	1 mėnuo po 2-os dozės	N = 28	N = 46
	seroteigiamas, %* (95 % PI)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	hSBA GMT** (95 % PI)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mėnuo po 2-os dozės	N = 28	N = 46
	seroteigiamas, % (95 % PI)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	hSBA GMT (95 % PI)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mėnuo po 2-os dozės	N = 28	N = 46
	seroteigiamas, % (95 % PI)	96 % (82-100)	91 % (79-98)
	hSBA GMT (95 % PI)	47 (30-75)	32 (21-48)

* seroteigiamas, % = pacientų, kurie įgijo hSBA $\geq 1:4$, procentas.

** GMT = geometrinis titrų vidurkis.

Serumo baktericidinių antikūnų reakcija į NHBA antigeną nebuvo vertinta.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Bexsero meningokokinių ligų, sukeltų *Neisseria meningitidis* B grupės, prevencijos tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos grupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Histidinas
Sacharozė
Injekcinis vanduo

Adsorbentai išvardyti 2 skyriuje.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai



PARAŠAS TIKRAS:
Uždavimų vadybininkė
Jurgita Latvėnienė

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,5 ml suspensijos užpildytame švirkšte (I tipo stiklas), su stūmoklio kamščiu (I tipo bromobutilo guma) ir su apsauginiu antgalio dangteliu (I ar II tipo guma); su adatomis arba be jų.

Pakuotėje gali būti 1 arba 10 švirkštų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Laikant suspensiją užpildytame švirkšte galima pastebėti labai šviesių smulkių nuosėdų.

Prieš vartojant užpildytas švirkštas turi būti gerai suplaktas, kad suspensija taptų vienalytė.

Prieš vartojimą vakciną reikia apžiūrėti, ar joje nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jei esama pašalinių dalelių ir (arba) pastebima fizinių pasikeitimų, vakcinos neleiskite. Jei pakuotėje pridėtos dvi skirtingo dydžio adatos, pasirinkite tinkamo dydžio adatą, kad vakciną suleistumėte į raumenį.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2013 m. sausio mėn. 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM-mm-DD

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>



NETVIRAŠAS TIKRAS:

Paravimo vadybininke
Gita Latvėnienė