

## 1. NÁZOV LIEKU

Bexsero injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke  
Vakcína proti meningokokom skupiny B (rDNA, zložková, adsorbovaná)

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:

Rekombinantný fúzny proteín NHBA <i>Neisseria meningitidis</i> skupiny B <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramov
Rekombinantný proteín NadA <i>Neisseria meningitidis</i> skupiny B <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramov
Rekombinantný fúzny proteín fHbp <i>Neisseria meningitidis</i> skupiny B <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogramov
Vezikuly vonkajšej membrány (OMV) z <i>Neisseria meningitidis</i> skupiny B, kmeňa NZ98/254, merané ako celkové množstvo proteínov obsahujúcich PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 mikrogramov

<sup>1</sup> vytvorený bunkami *E. coli* pomocou technológie rekombinantnej DNA

<sup>2</sup> adsorbovaný na hydroxid hlinitý (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (neisseriový antigén viažuci heparín), NadA (neisseriový adhezín A)  
fHbp (faktor H viažuci proteín)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia.

Biela opaleskujúca tekutá suspenzia.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Bexsero je indikované na aktívnu imunizáciu jedincov vo veku od 2 mesiacov a starších proti invazívnemu meningokokovému ochoreniu spôsobenému *Neisseria meningitidis* skupiny B. Pri použití vakcíny sa má vziať do úvahy vplyv invazívneho ochorenia na rôzne vekové skupiny, ako aj na variabilitu epidemiológie antigénov kmeňov skupiny B v rôznych geografických oblastiach. Informácie o ochrane proti špecifickým kmeňom skupiny B sú uvedené v časti 5.1. Táto vakcína sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

**Tabuľka 1. Zhrnutie dávkovania**

Vek v čase podania prvej dávky	Základné očkovanie	Intervaly medzi dávkami základného očkovania	Posilňovacia dávka
<b>Dojčatá, 2 mesiace až 5 mesiacov<sup>a</sup></b>	Tri dávky, každá po 0,5 ml	Nie kratšie ako 1 mesiac	Áno, jedna dávka vo veku medzi 12 a 15 mesiacmi s minimálne 6-mesačným odstupom medzi základnou sériou a posilňovacou dávkou <sup>b, c</sup>
<b>Dojčatá, 3 mesiace až 5 mesiacov</b>	Dve dávky, každá po 0,5 ml	Nie kratšie ako 2 mesiace	
<b>Dojčatá, 6 mesiacov až 11 mesiacov</b>	Dve dávky, každá po 0,5 ml	Nie kratšie ako 2 mesiace	Áno, jedna dávka v druhom roku života s minimálne 2-mesačným odstupom medzi základnou sériou a posilňovacou dávkou <sup>c</sup>
<b>Deti, 12 mesiacov až 23 mesiacov</b>	Dve dávky, každá po 0,5 ml	Nie kratšie ako 2 mesiace	Áno, jedna dávka s 12- až 23-mesačným odstupom medzi základnou sériou a posilňovacou dávkou <sup>c</sup>
<b>Deti, 2 roky až 10 rokov</b>	Dve dávky, každá po 0,5 ml	Nie kratšie ako 2 mesiace	Potreba nebola stanovená <sup>d</sup>
<b>Dospievajúci (od 11 rokov) a dospelí*</b>	Dve dávky, každá po 0,5 ml	Nie kratšie ako 1 mesiac	Potreba nebola stanovená <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Prvá dávka sa má podať najskôr vo veku 2 mesiacov. Bezpečnosť a účinnosť vakcíny Bexsero u dojčiat mladších ako 8 týždňov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

<sup>b</sup> V prípade oneskorenia sa posilňovacia dávka nemá podať neskôr ako vo veku 24 mesiacov.

<sup>c</sup> Pozri časť 5.1. Potreba a časový interval ďalších posilňovacích dávok ešte neboli stanovené.

<sup>d</sup> Pozri časť 5.1.

\* Nie sú dostupné údaje u dospelých nad 50 rokov

#### Spôsob podávania

Vakcína sa podáva ako hlboká intramuskulárna injekcia, pokiaľ možno do anterolaterálnej časti stehna dojčiat alebo do oblasti deltového svalu ramena u starších osôb.

Ak sa v rovnakom čase podáva viac ako jedna vakcína, musia sa použiť rôzne miesta aplikácie injekcie.

Vakcína sa nesmie podávať intravenózne, subkutánne ani intradermálne a nesmie sa miešať v tej istej injekčnej striekačke s inými vakcínami.

Pokyny na manipuláciu s vakcínou pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Podobne ako pri iných vakcínach sa aplikácia Bexsera musí odložiť u osôb trpiacich závažným akútnym horúčkovým ochorením. Prítomnosť ľahkej infekcie, ako je nádcha, však nemusí byť dôvodom na odloženie očkovania.

Neaplikujte intravaskulárne.

Rovnako ako v prípade všetkých injekčných vakcín, musí byť aj po podaní tejto vakcíny vždy k dispozícii náležitá lekárska starostlivosť a dohľad pre prípad vzniku anafylaktického šoku

V súvislosti s podaním vakcíny sa môžu objaviť reakcie súvisiace s úzkosťou, vrátane vazovagálnych reakcií (synkopa), hyperventilácie alebo reakcií súvisiacich so stresom, ako psychogénna odpoveď na vpich injekčnou ihlou (pozri časť 4.8). Je dôležité zabezpečiť opatrenia, aby sa predišlo zraneniu v dôsledku mdloby.

Táto vakcína sa nemá podávať osobám s trombocytopéniou alebo akoukoľvek poruchou zrážania krvi, ktorá je kontraindikáciou intramuskulárneho podania, pokiaľ možný prínos jednoznačne nepreváži riziko takéhoto podania.

Podobne ako pri každej vakcíne, očkovanie Bexserom nemusí chrániť všetkých očkovaných jedincov. Neočakáva sa, že Bexsero poskytuje ochranu pred všetkými cirkulujúcimi kmeňmi meningokoka skupiny B (pozri časť 5.1).

Podobne ako pri mnohých vakcínach si musia byť zdravotnícki pracovníci vedomí, že po očkovaní dojčiat a detí (mladších ako 2 roky) môže dôjsť k zvýšeniu telesnej teploty. Profylaktické podávanie antipyretík v čase očkovania a tesne po očkovaní môže znížiť výskyt a intenzitu postvakcinačných horúčkových reakcií. Dojčatám a deťom (vo veku menej ako 2 roky) sa majú antipyretiká podávať v súlade s miestnymi nariadeniami.

U jedincov s narušenou schopnosťou imunitnej odpovede, či už v dôsledku používania imunosupresívnej liečby, genetickej poruchy alebo z iných príčin, môže dôjsť k zníženej tvorbe protilátok po aktívnej imunizácii. K dispozícii sú údaje o imunogenite u jedincov s deficitom zložiek komplementu, s aspléniou alebo dysfunkciou sleziny (pozri časť 5.1).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Bexsera u osôb starších ako 50 rokov a údaje u pacientov s chronickými ochoreniami sú obmedzené.

Pri podávaní série základného očkovania veľmi nezrelým dojčatám (narodeným  $\leq$  v 28. týždni gravidity), a najmä takým, ktoré majú v anamnéze nezrelosť dýchacej sústavy, je nutné brať ohľad na možné riziko apnoe a potrebu monitorovania respirácie počas 48 – 72 hodín. V tejto skupine dojčiat je prínos očkovania vysoký, a preto sa očkovaniu netreba brániť a ani sa nemá odkladať.

Kryt hrotu injekčnej striekačky môže obsahovať prírodný gumený latex. Aj keď je riziko vzniku alergickej reakcie veľmi malé, zdravotnícki pracovníci musia zvážiť pomer prínosu a rizika pred podaním tejto vakcíny osobám so známou anamnézou precitlivenosti na latex.

Na začiatku výrobného procesu sa používa kanamycín, ktorý sa v neskorších štádiách výroby odstraňuje. Ak je kanamycín prítomný vo vakcíne, jeho hladiny sú nižšie ako 0,01 mikrogramov na dávku. Bezpečné použitie Bexsera u jedincov s precitlivenosťou na kanamycín nebolo doteraz stanovené.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Použitie s inými vakcínami

Bexsero sa môže podávať súbežne s ktorýmkoľvek nasledujúcimi antigénmi buď vo forme monovalentných, alebo kombinovaných vakcín: vakcína proti diftérii, tetanu, pertussis (acelulárna), *Haemophilus influenzae* typu b, poliomyelitíde (inaktivovaná), hepatitíde B, heptavalentná konjugovaná pneumokoková vakcína a vakcína proti osýpkam, mumpsu, rubeole, ovčím kiahňam a konjugovaná vakcína proti meningokokom skupiny C-CRM.

Klinické štúdie preukázali, že imunitné odpovede súbežne podaných vakcín neovplyvnilo súbežné podanie Bexsera, čo sa zakladá na neznížení mier protilátkovej odpovede v porovnaní so samostatným podaním bežných vakcín. Nekonzistentné výsledky boli pozorované v štúdiách odpovedí na vakcínu s inaktivovaným poliovírusom typu 2 a konjugovanú pneumokokovú vakcínu sérotyp 6B a boli zaznamenané nižšie titre protilátok proti antigénu pertusového pertaktínu, ale tieto údaje nepoukazujú na klinicky významnú interferenciu.

Vzhľadom na zvýšené riziko horúčky, citlivosti v mieste aplikácie injekcie, zmeny stravovacích zvyklostí a podráždenosti, keď Bexsero bolo podané súbežne s vakcínami uvedenými vyššie, ak je to možné, odporúča sa samostatné očkovanie. Profylaktické použitie paracetamolu znižuje výskyt a závažnosť horúčky bez vplyvu na imunogenitu vakcíny Bexsero alebo bežných vakcín. Vplyv iných antipyretík ako paracetamolu na imunitnú odpoveď sa neskúmala.

Súbežná aplikácia Bexsera s inými ako vyššie spomenutými vakcínami sa neskúmala.

Ak sa Bexsero podáva súbežne s inými vakcínami, musia sa použiť rôzne miesta aplikácie injekcie (pozri časť 4.2).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné klinické údaje o použití vakcíny počas gravidity.

Potenciálne riziko pre gravidné ženy nie je známe. Napriek tomu očkovaniu netreba brániť, ak existuje jednoznačné riziko vystavenia meningokokovej infekcii.

V štúdií, v ktorej samice kráľika dostávali Bexsero v dávkach približne 10-násobne vyšších ako ekvivalent ľudskej dávky založený na telesnej hmotnosti, sa nezistili žiadne dôkazy o toxicite pre matku alebo plod, žiadne účinky na tehotenstvo, materinské správanie, fertilitu samice alebo postnatálny vývoj.

##### Dojčenie

Informácie o bezpečnosti vakcíny pre ženy a ich deti počas dojčenia nie sú k dispozícii. Pred vykonaním rozhodnutia o imunizácii počas dojčenia sa musí preskúmať pomer prínos-riziko.

U očkovaných králičích matiek ani u ich mláďat sa počas 29 dní laktácie nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie. Vakcína Bexsero bola imunogénna u zvieracích matiek očkovaných pred laktáciou a protilátky sa zachytili aj u ich mláďat, ale hladiny protilátok v mlieku neboli stanovené.

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve na fertilitu u ľudí.

V štúdiách na zvieratách sa nepreukázali žiadne vplyvy na fertilitu samíc.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Bexsero nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak niektoré z účinkov uvedených v časti 4.8 „Nežiaduce účinky“ môžu prechodne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť vakcíny Bexsero bola hodnotená v 17 štúdiách vrátane 10 randomizovaných kontrovaných klinických skúšaní s 10 565 osobami (vo veku od 2 mesiacov), ktoré dostali aspoň jednu dávku Bexsera. Spomedzi osôb, ktoré dostali Bexsero, bolo 6 837 dojčiat a detí (vo veku menej ako 2 roky), 1 051 detí (vo veku 2 až 10 rokov) a 2 677 dospelých a dospelých. Z dojčiat, ktoré dostali sériu základného očkovania, dostalo 3 285 v druhom roku života posilňovaciu dávku.

U dojčiat a detí (vo veku menej ako 2 roky) boli najčastejšie lokálne a systémové nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúšaníach citlivosť a erytém v mieste aplikácie injekcie, horúčka a podráždenosť.

V klinických štúdiách bol u dojčiat očkovaných v 2, 4 a 6 mesiaci hlásený výskyt horúčky ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) u 69 % až 79 % osôb vtedy, keď sa vakcína Bexsero podávala súbežne s bežnými vakcínami (obsahujúcimi nasledujúce antigény: 7-valentný pneumokokový konjugát, diftéria, tetanus, pertussis /acelulárna/, hepatitída B, poliomyelitída /inaktivovaná/ a *Haemophilus influenzae* typu b) v porovnaní so 44 % až 59 % u osôb, ktoré dostávali bežné vakcíny samotné. Vyššia miera použitia antipyretík sa rovnako zaznamenala u dojčiat očkovaných Bexserom a bežnými vakcínami. Pri podaní samotnej vakcíny Bexsero bola frekvencia výskytu horúčky podobná ako frekvencia jej výskytu spojená s podávaním bežných vakcín dojčiatám počas klinických skúšaní. Ak sa objavila horúčka, obvykle mala predvídateľný charakter, pričom väčšinou odznela do jedného dňa po očkovaní.

U dospelých a dospelých boli najčastejšie pozorované lokálne a systémové nežiaduce reakcie bolesť v mieste aplikácie injekcie, malátnosť a bolesť hlavy.

Pri nasledujúcich dávkach v rámci očkovacej schémy nebolo pozorované žiadne zvýšenie výskytu ani závažnosti nežiaducich reakcií.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie (po základnom očkovaní alebo posilňovacej dávke), ktoré sa považovali minimálne za možno súvisiace s očkovaním, boli kategorizované podľa frekvencie výskytu.

Frekvencie výskytu sú definované nasledovne:

Veľmi časté:	( $\geq 1/10$ )
Časté:	( $\geq 1/100$ až $<1/10$ )
Menej časté:	( $\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$ )
Zriedkavé:	( $\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$ )
Veľmi zriedkavé:	( $<1/10\ 000$ )
Neznáme:	(nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

V rámci každej frekvenčnej skupiny sú nežiaduce účinky zobrazené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Okrem správ z klinických štúdií, sú zaradené v zozname celosvetové dobrovoľné správy o nežiaducich reakciách, ktoré boli získané od uvedenia vakcíny Bexsero na trh. Keďže tieto reakcie sú hlásené dobrovoľne z populácie neznámej veľkosti, nie je vždy možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu a preto sú zahrnuté do zoznamu s frekvenciou neznáme.

### **Dojčatá a deti (do veku 10 rokov)**

#### Poruchy imunitného systému

Neznáme: alergické reakcie (vrátane anafylaktických reakcií)

#### Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté: poruchy príjmu potravy

#### Poruchy nervového systému

Veľmi časté: spavosť, neobvyklý plač, bolesť hlavy

Menej časté: záchvaty (vrátane febrilných kŕčov)

Neznáme: hypotonicko-hyporeaktívna epizóda, meningeálne dráždenie (v krátkom čase po očkovaní boli ojedinele hlásené prejavy meningeálneho dráždenia ako stuhnutosť šije alebo fotofóbia. Tieto príznaky boli miernej a prechodnej povahy)

#### Poruchy ciev

Menej časté: bledosť (zriedkavé po posilňovacej dávke)

Zriedkavé: Kawasakiho syndróm

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: hnačka, vracanie (menej časté po posilňovacej dávke)

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: vyrážky (deti vo veku 12 až 23 mesiacov) (menej časté po posilňovacej dávke)

Časté: vyrážky (dojčatá a deti vo veku 2 až 10 rokov)

Menej časté: ekzém

Zriedkavé: urtikária

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi časté: artralgia

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: horúčka ( $\geq 38$  °C), citlivosť v mieste aplikácie injekcie (vrátane závažnej citlivosti v mieste aplikácie injekcie definovanej ako plač pri pohybe končatinou, do ktorej bola podaná vakcína), erytém v mieste aplikácie injekcie, opuch v mieste aplikácie injekcie, indurácia v mieste aplikácie injekcie, podráždenosť

Menej časté: horúčka ( $\geq 40$  °C)

Neznáme: reakcie v mieste vpichu (zahŕňajúce rozsiahly opuch končatiny, do ktorej bola podaná vakcína, pľuzgiere v mieste alebo v okolí miesta podania injekcie a uzlík v mieste vpichu, ktorý môže pretrvávajúť dlhšie ako jeden mesiac)

### **Dospievajúci (od 11 rokov veku) a dospelí**

#### Poruchy imunitného systému

Neznáme: alergické reakcie (vrátane anafylaktických reakcií)

#### Poruchy nervového systému

Veľmi časté: bolesť hlavy

Neznáme: synkopa alebo vazovagálne odpovede na injekciu, meningeálne dráždenie (v krátkom čase po očkovaní boli ojedinele hlásené prejavy meningeálneho dráždenia ako stuhnutosť šije alebo fotofóbia. Tieto príznaky boli miernej a prechodnej povahy)

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nevoľnosť

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi časté: myalgia, artralgia

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: bolesť v mieste aplikácie injekcie (vrátane závažnej bolesti v mieste aplikácie injekcie definovanej ako neschopnosť vykonávať bežné denné činnosti), opuch v mieste aplikácie injekcie, indurácia v mieste aplikácie injekcie, erytém v mieste aplikácie injekcie, malátnosť

Neznáme: horúčka, reakcie v mieste vpichu (zahŕňajúce rozsiahly opuch končatiny, do ktorej bola podaná vakcína, pľuzgiere v mieste alebo v okolí miesta podania injekcie a uzlík v mieste vpichu, ktorý môže pretrvávajúť dlhšie ako jeden mesiac)

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

Skúsenosti s predávkovaním sú obmedzené. V prípade predávkovania sa odporúča sledovanie vitálnych funkcií a prípadná symptomatická liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: meningokokové vakcíny, ATC kód: J07AH09

#### Mechanizmus účinku

Cieľom imunizácie vakcínou Bexsero je stimulovať tvorbu baktericídnych protilátok, ktoré rozpoznávajú vakcínové antigény NHBA, NadA, fHbp a PorA P1.4 (imunodominantný antigén prítomný v zložke OMV), a ktoré podľa predpokladu chránia pred invazívnym meningokokovým ochorením (IMO). Pretože tieto antigény vyjadrujú variabilitu rôznych kmeňov, meningokoky, ktoré vytvárajú dostatočné hladiny týchto antigénov, sú citlivé na zničenie protilátkami, ktorých tvorbu stimuluje vakcína. Systém na typizáciu meningokokových antigénov (MATS) bol vyvinutý na zisťovanie súvislosti medzi antigénovými profilmi rôznych kmeňov meningokokov skupiny B a ničením týchto kmeňov v analýze baktericídnosti séra s ľudským komplementom (hSBA). Preskúmanie približne 1 000 rozličných izolátov invazívnych meningokokov skupiny B zozbieraných v rokoch 2007 – 2008 v 5 európskych krajinách preukázalo, že vhodný MATS typ antigénu, ktorý je krytý vakcínou, malo v závislosti od krajiny pôvodu 73 % až 87 % izolátov meningokoka skupiny B. Zistilo sa, že celkovo 78 % (95 % interval spoľahlivosti od 63 – 90 %) z približne 1 000 kmeňov malo potenciálne citlivé vakcínou indukované protilátky.

#### Klinická účinnosť

Účinnosť Bexsera sa nehodnotila v klinických skúšaníach. Účinnosť vakcíny sa predpokladá na základe preukázania indukcie odpovedí sérových baktericídnych protilátok na každý z antigénov vakcíny (pozri časť Imunogenita).

#### Imunogenita

Odpovede sérových baktericídnych protilátok na každý z antigénov vakcíny, NadA, fHbp, NHBA a PorA P1.4 bol hodnotený pomocou súboru štyroch referenčných kmeňov meningokoka skupiny B. Baktericídne protilátky proti týmto kmeňom sa merali pomocou analýzy baktericídnosti séra s použitím ľudského séra ako zdroja komplementu (hSBA). Nie sú dostupné údaje zo všetkých očkovacích schém pri použití referenčného kmeňa pre NHBA.

Štúdie primárnej imunogenity sa väčšinou viedli ako randomizované, kontrolované, multicentrické klinické skúšania. Imunogenita sa hodnotila u dojčiat, detí, dospelých a dospelých.

## Imunogenita u dojčiat a detí

V štúdiách u dojčiat dostali účastníci tri dávky Bexsera buď vo veku 2, 4 a 6 mesiacov, alebo 2, 3 a 4 mesiace a posilňovaciu dávku v druhom roku života, najskôr vo veku 12 mesiacov. Vzorky séra sa získavali pred očkovaním, mesiac po tretej dávke (pozri Tabuľku 2) a mesiac po posilňovacej dávke (pozri Tabuľku 3). V predĺžení štúdie sa hodnotilo pretrvávanie imunitnej odpovede jeden rok po posilňovacej dávke (pozri Tabuľku 3). Predtým neočkované deti dostali dve dávky v druhom roku života, s hodnotením pretrvávania prítomnosti protilátok jeden rok po druhej dávke (pozri Tabuľku 4). Imunogenita po dvoch dávkach bola zdokumentovaná aj v ďalšej štúdiu u dojčiat vo veku 6 mesiacov až 8 mesiacov v čase zaradenia do štúdie (pozri Tabuľka 4). U dojčiat vo veku od 3 mesiacov do 5 mesiacov bola v klinickej štúdiu hodnotená dvojdávková schéma, po ktorej nasledovalo podanie posilňovacej dávky.

### Imunogenita u dojčiat vo veku od 2 mesiacov do 5 mesiacov

*Trojdávkové základné očkovanie, po ktorom nasledovalo podanie posilňovacej dávky*

Výsledky imunogenity jeden mesiac po troch dávkach Bexsera podaných vo veku 2, 3, 4 a 2, 4, 6 mesiacov sumarizuje Tabuľka 2. Pri oboch očkovacích schémach vakcíny Bexsero boli odpovede baktericídnych protilátok jeden mesiac po tretej dávke proti referenčným kmeňom meningokokov vysoké proti antigénom fHbp, NadA a PorA P1.4. Baktericídne odpovede proti antigénu NHBA boli u dojčiat očkovaných v schéme 2, 4 a 6-mesiac taktiež vysoké, ale tento antigén sa javil byť menej imunogénny pri schéme 2, 3 a 4-mesiac. Klinické dôsledky zníženej imunogenity antigénu NHBA pri tejto schéme nie sú známe.

**Tabuľka 2. Odpovede sérových baktericídnych protilátok 1 mesiac po očkovaní tret'ou dávkou vakcíny Bexsero vo veku 2, 3, 4 alebo 2, 4, 6 mesiacov**

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

\* % séropozitívnych = percento jedincov, ktorí dosiahli hSBA  $\geq$  1:5.

\*\* GMT = geometrický priemer titrov.

Údaje o pretrvávaní prítomnosti baktericídnych protilátok 8 mesiacov po očkovaní vakcínou Bexsero vo veku 2, 3 a 4 mesiace a 6 mesiacov po očkovaní vakcínou Bexsero vo veku 2, 4 a 6 mesiacov (časový bod pred posilňovacou dávkou), a údaje o posilňovacej dávke získané po štvrtej dávke vakcíny Bexsero podanej vo veku 12 mesiacov sú zhrnuté v Tabuľke 3. V Tabuľke 3 sú uvedené aj údaje o pretrvávaní imunitnej odpovede jeden rok po posilňovacej dávke.



**Tabuľka 3. Odpovede sérových baktericídnych protilátok po posilňovacej dávke podanej 12 mesiacov po základnej sérii podanej vo veku 2, 3, 4 alebo 2, 4 a 6 mesiacov a pretrvávajúce prítomnosti baktericídnych protilátok jeden rok po posilňovacej dávke**

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

\* časový bod pred posilňovacou dávkou reprezentuje pretrvávajúce prítomnosti baktericídnych protilátok 8 mesiacov po očkovaní vakcínou Bexsero vo veku 2, 3 a 4 mesiace a 6 mesiacov po očkovaní vakcínou Bexsero vo veku 2, 4 a 6 mesiacov.

\*\* % séropozitívnych = percento jedincov, ktorí dosiahli hSBA  $\geq$  1:5.

\*\*\* GMT = geometrický priemer titrov.

Pokles titrov protilátok proti PorA P1.4 (približne u 9 % – 10 % jedincov s hSBA  $\geq$  1:5) a antigénom fHbp (približne u 12 % – 20 % jedincov s hSBA  $\geq$  1:5) bol pozorovaný v doplňujúcej štúdiu u detí vo veku 4 roky, ktoré dostali úplné základné očkovanie a preočkovanie ako dojčatá. V rovnakej štúdiu naznačovala odpoveď na ďalšiu dávku imunologickú pamäť, keďže 81 % – 95 % jedincov dosiahlo hSBA  $\geq$  1:5 proti PorA P1.4 a 97 % – 100 % k antigénom fHbp po ďalšom očkovaní. Klinický význam tohto pozorovania a potreba ďalších posilňovacích dávok na zachovanie dlhodobejšej ochrannnej imunity nebola stanovená.

### *Dvojdávkové základné očkovanie, po ktorom nasledovalo podanie posilňovacej dávky*

Imunogenita po základnom očkovaní dvomi dávkami (vo veku 3 a pol mesiaca a 5 mesiacov) alebo po základnom očkovaní tromi dávkami (vo veku 2 a pol mesiaca, 3 a pol mesiaca a 5 mesiacov) vakcíny Bexsero, po ktorom nasledovalo podanie posilňovacej dávky u dojčiat, u ktorých sa očkovanie začalo vo veku medzi 2 a 5 mesiacmi, sa hodnotila v ďalšej klinickej štúdií fázy 3. Percento séropozitívnych osôb (t. j. ktoré dosiahli hSBA minimálne 1:4) sa pohybovalo v rozmedzí od 44 % do 100 % jeden mesiac po druhej dávke a od 55 % do 100 % jeden mesiac po tretej dávke. Jeden mesiac po posilňovacej dávke podanej 6 mesiacov po poslednej dávke sa percento séropozitívnych osôb pohybovalo od 87 % do 100 % pre dvojdávkovú schému a od 83 % do 100 % pre trojdávkovú schému.

Pretrvávajúce protilátok sa hodnotilo v rámci predĺženej štúdie u detí vo veku od 3 do 4 rokov. Porovnateľné percentá osôb boli séropozitívne 2 až 3 roky po tom, čo boli predtým očkované buď dvomi dávkami vakcíny Bexsero, po ktorých nasledovalo podanie posilňovacej dávky (v rozmedzí od 35 % do 91 %), alebo tromi dávkami, po ktorých nasledovalo podanie posilňovacej dávky (v rozmedzí od 36 % do 84 %). V tej istej štúdií sa zistilo, že odpoveď na dodatočnú dávku podanú 2 až 3 roky po posilňovacej dávke svedčila o imunologickej pamäti, čo sa preukázalo robustnou tvorbou protilátok proti všetkým antigénom vakcíny Bexsero u 81 % až 100 % osôb (dvojdávková schéma) a 70 % až 90 % osôb (trojdávková schéma). Tieto zistenia zodpovedajú adekvátnej primárnej imunizácii v dojčenskom veku, a to tak po dvojdávkovom, ako aj po trojdávkovom základnom očkovaní, po ktorom nasleduje podanie posilňovacej dávky vakcíny Bexsero.

### Imunogenita u dojčiat vo veku od 6 do 11 mesiacov a u detí vo veku od 12 do 23 mesiacov

Imunogenita po dvoch dávkach podaných v dvojmesačnom odstupe deťom vo veku od 6 mesiacov do 23 mesiacov bola zdokumentovaná v dvoch štúdiách, ktorých výsledky sú zhrnuté v Tabuľke 4. Miery sérologickej odpovede a GMT hSBA proti každému antigénu vakcíny boli vysoké a podobné po dvojdávkovej sérii u dojčiat vo veku 6 - 8 mesiacov a u detí vo veku 13 - 15 mesiacov. Údaje o pretrvávajúcej prítomnosti protilátok jeden rok po dvoch dávkach podaných vo veku 13 a 15 mesiacov sú zhrnuté v Tabuľke 4.

**Tabuľka 4. Odpovede sérových baktericídnych protilátok po očkovaní vakcínou Bexsero vo veku 6 a 8 mesiacov alebo 13 a 15 mesiacov a pretrvávanie prítomnosti baktericídnych protilátok jeden rok po dvoch dávkach podaných vo veku 13 a 15 mesiacov**

Antigén		Vekové rozpätie	
		Od 6 do 11 mesiacov	Od 12 do 23 mesiacov
		Vek pri podaní vakcíny	
		6, 8 mesiacov	13, 15 mesiacov
fHbp	1 mesiac po 2. dávke % séropozitívnych* (95 % IS) hSBA GMT** (95 % IS)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	12 mesiacov po 2. dávke % séropozitívnych (95 % IS) hSBA GMT (95 % IS)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	1 mesiac po 2. dávke % séropozitívnych (95 % IS) hSBA GMT (95 % IS)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	12 mesiacov po 2. dávke % séropozitívnych (95 % IS) hSBA GMT (95 % IS)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	1 mesiac po 2. dávke % séropozitívnych (95 % IS) hSBA GMT (95 % IS)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	12 mesiacov po 2. dávke % séropozitívnych (95 % IS) hSBA GMT (95 % IS)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	1 mesiac po 2. dávke % séropozitívnych (95 % IS) hSBA GMT (95 % IS)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	12 mesiacov po 2. dávke % séropozitívnych (95 % IS) hSBA GMT (95 % IS)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

\* % séropozitívnych = percento jedincov, ktorí dosiahli hSBA  $\geq$  1:4 (v rozpätí veku od 6 do 11 mesiacov) a hSBA  $\geq$  1:5 (v rozpätí veku od 12 do 23 mesiacov).

\*\* GMT = geometrický priemer titrov.

#### Imunogenita u detí vo veku od 2 do 10 rokov

Imunogenita po dvoch dávkach vakcíny Bexsero podaných buď s jednomesačným, alebo s dvojmesačným odstupom deťom vo veku od 2 do 10 rokov sa hodnotila v dvoch klinických štúdiách fázy 3. V prvej štúdií, ktorej výsledky sú zhrnuté v tabuľke 5, účastníci dostali dve dávky vakcíny Bexsero s dvojmesačným odstupom. Miery sérologickej odpovede a GMT hSBA proti každému antigénu vakcíny boli vysoké po dvojdávkovej schéme u detí (tabuľka 5).

**Tabuľka 5. Odpovede sérových baktericídnych protilátok 1 mesiac po druhej dávke vakcíny Bexsero podanej deťom vo veku 2 - 10 rokov podľa schémy 0-2 mesiace**

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

\* % séropozitívnych = percento osôb, ktoré dosiahli hSBA  $\geq$  1:4 (proti referenčným kmeňom pre antigény fHbp, NadA, PorA P1.4) a hSBA  $\geq$  1:5 (proti referenčnému kmeňu pre antigén NHBA).

\*\* GMT = geometrický priemer titrov.

Vysoké percento osôb bolo séropozitívne v druhej štúdiu, v ktorej boli dve dávky vakcíny Bexsero podané s jednemesačným odstupom. Hodnotila sa aj skorá imunitná odpoveď po prvej dávke. Percento séropozitívnych osôb (t. j. ktoré dosiahli hSBA minimálne 1:4) naprieč kmeňmi sa pohybovalo v rozmedzí od 46 % do 95 % jeden mesiac po prvej dávke a od 69 % do 100 % jeden mesiac po druhej dávke (tabuľka 6).

**Tabuľka 6. Odpovede sérových baktericídnych protilátok 1 mesiac po druhej dávke vakcíny Bexsero podanej deťom vo veku 2 - 10 rokov podľa schémy 0-1 mesiac**

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

- \* % séropozitívnych = percento osôb, ktoré dosiahli hSBA  $\geq$  1:4 (proti referenčným kmeňom pre antigény fHbp, NadA, PorA P1.4) a hSBA  $\geq$  1:5 (proti referenčnému kmeňu pre antigén NHBA).
- \*\* GMT = geometrický priemer titrov.

#### Imunogenita u dospievajúcich (od 11 rokov veku) a dospelých

Dospievajúci dostali dve dávky vakcíny Bexsero s jedno-, dvoj- alebo šesťmesačným odstupom medzi dávkami; tieto údaje sú zhrnuté v tabuľkách 7 a 8.

V štúdiách u dospelých sa získali údaje po dvoch dávkach vakcíny Bexsero podávaných s jednomesačným alebo dvojmesačným odstupom medzi dávkami (pozri Tabuľku 9).

Pri očkovacích schémach s dvomi dávkami podávanými s odstupom jeden alebo dva mesiace sa preukázali podobné imunitné odpovede u dospelých aj dospievajúcich. Podobné odpovede sa pozorovali aj u dospievajúcich, ktorým sa podávali dve dávky Bexsera s odstupom šiestich mesiacov.

**Tabuľka 7. Odpovede sérových baktericídnych protilátok u dospievajúcich jeden mesiac po podaní dvoch dávok vakcíny Bexsero podľa rôznych dvoj dávkových schém a pretrvávanie prítomnosti baktericídnych protilátok 18 až 23 mesiacov po druhej dávke**

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

\* % séropozitívnych = percento jedincov, ktorí dosiahli hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* GMT = geometrický priemer titrov.

V štúdiu u dospievajúcich boli baktericídne odpovede po dvoch dávkach vakcíny Bexsero stratifikované podľa toho, či bola východisková hodnota hSBA menej ako 1:4 alebo rovná alebo väčšia ako 1:4. Miery sérologickej odpovede a percentá jedincov s minimálne 4-násobným zvýšením titra hSBA oproti východiskovému stavu jeden mesiac po druhej dávke vakcíny Bexsero sú zhrnuté v Tabuľke 8. Po očkovaní vakcínou Bexsero bolo vysoké percento jedincov séropozitívnych a dosiahlo 4-násobné zvýšenie titrov hSBA, nezávisle od predchádzajúceho stavu očkovania.

**Tabuľka 8. Percento dospievajúcich so sérologickou odpoveďou a minimálne 4-násobným nárastom baktericídnych titrov jeden mesiac po podaní dvoch dávok vakcíny Bexsero podaných podľa rôznych dvojdávkových schém - stratifikované podľa titrov pred očkovaním**

Antigén			0, 1 mesiac	0, 2 mesiace	0, 6 mesiacov
<b>fHbp</b>	% séropozitívnych* po 2. dávke (95 % IS)	titer pred očkovaním <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		titer pred očkovaním ≥1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% so 4-násobným nárastom po 2. dávke (95 % IS)	titer pred očkovaním <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		titer pred očkovaním ≥1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
<b>NadA</b>	% séropozitívnych po 2. dávke (95 % IS)	titer pred očkovaním <1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		titer pred očkovaním ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% so 4-násobným nárastom po 2. dávke (95 % IS)	titer pred očkovaním <1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		titer pred očkovaním ≥1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
<b>PorA P1.4</b>	% séropozitívnych po 2. dávke (95 % IS)	titer pred očkovaním <1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		titer pred očkovaním ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% so 4-násobným nárastom po 2. dávke (95 % IS)	titer pred očkovaním <1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		titer pred očkovaním ≥1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
<b>NHBA</b>	% séropozitívnych po 2. dávke (95 % IS)	titer pred očkovaním <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		titer pred očkovaním ≥1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% so 4-násobným nárastom po 2. dávke (95 % IS)	titer pred očkovaním <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		titer pred očkovaním ≥1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

\* % séropozitívnych = percento jedincov, ktorí dosiahli hSBA ≥ 1:4.

**Tabuľka 9. Odpovede sérových baktericídnych protilátok u dospelých po podaní dvoch dávok vakcíny Bexsero podľa rôznych dvoj dávkových schém**

Antigén		0, 1 mesiac	0, 2 mesiace
fHbp	1 mesiac do 2. dávke	N=28	N=46
	% séropozitívnych* (95 % IS)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (95 % CI)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mesiac do 2. dávke	N=28	N=46
	% séropozitívnych (95 % IS)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (95 % IS)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mesiac do 2. dávke	N=28	N=46
	% séropozitívnych (95 % IS)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (95 % IS)	47 (30-75)	32 (21-48)

\* % séropozitívnych = percento jedincov, ktorí dosiahli hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* GMT = geometrický priemer titrov.

Sérová baktericídna odpoveď na antigén NHBA nebola hodnotená.

#### Imunogenita v osobitných skupinách pacientov

##### *Deti a dospievajúci s deficitom zložiek komplementu, s aspléniou alebo dysfunkciou sleziny*

V klinickej štúdií fázy 3 boli deťom a dospievajúcim vo veku od 2 do 17 rokov, ktorí mali deficit zložiek komplementu (40), aspléniu alebo dysfunkciu sleziny (107), a zdravým osobám rovnakého veku (85) podané dve dávky Bexsera s dvojmesačným odstupom. Jeden mesiac po 2-dávkovej očkovacej schéme bolo percento osôb s hSBA  $\geq$  1:5 zistené u jedincov s deficitom zložiek komplementu a u jedincov s aspléniou alebo dysfunkciou sleziny v uvedenom poradí 87 % a 97 % v prípade antigénu fHbp, 95 % a 100 % v prípade antigénu NadA, 68 % a 86 % v prípade antigénu PorA P1.4, 73 % a 94 % v prípade antigénu NHBA, čo svedčí o dosiahnutí imunitnej odpovede u týchto osôb s oslabeným imunitným systémom. Percento zdravých osôb s hSBA  $\geq$  1:5 bolo 98 % v prípade antigénu fHbp, 99 % v prípade antigénu NadA, 83 % v prípade antigénu PorA P1.4 a 99 % v prípade antigénu NHBA.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s vakcínou Bexsero v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na prevenciu meningokokového ochorenia spôsobeného baktériou *Neisseria meningitidis* skupiny B (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Neaplikovateľné.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.



## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Chlorid sodný  
Histidín  
Sacharóza  
Voda na injekcie

Adsorbent, pozri časť 2.

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).  
Neuchovávať v mrazničke.  
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

0,5 ml suspenzie naplnenej v injekčnej striekačke (sklo typu I) s piestovou zátkou (brómbutylová guma typu I) a ochranným krytom na hrot (guma typu I alebo typu II) s ihlami alebo bez ihliel.

Veľkosť balenia 1 alebo 10 injekčných striekačiek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Počas uchovávaní sa môže vytvoriť jemný šedo-biely sediment v naplnenej injekčnej striekačke obsahujúcej suspenziu.

Pred použitím sa má naplnená injekčná striekačka dobre pretrepať, aby sa vytvorila homogénna suspenzia.

Pred aplikáciou sa má vakcína vizuálne skontrolovať na prítomnosť častí hmoty a zmenu sfarbenia. V prípade prítomnosti akýchkoľvek cudzorodých častí a/alebo zmeny fyzikálneho vzhľadu vakcínu nepodávajte. Ak sa v balení nachádzajú dve ihly rôznej dĺžky, vyberte vhodnú ihlu tak, aby sa zabezpečilo intramuskulárne podanie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. januára 2013  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. septembra 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2018

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.