

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bexsero injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
Vakcína proti meningokokům skupiny B (rDNA, komponentní, adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:

Neisseriae meningitidis B proteinum fusium (NHBA) ^{1, 2, 3}	50 mikrogramů
Neisseriae meningitidis B proteinum (NadA) ^{1, 2, 3}	50 mikrogramů
Neisseriae meningitidis B proteinum fusium (fHbp) B ^{1, 2, 3}	50 mikrogramů
Neisseriae meningitidis B (NZ 98/254) membranae externa vesiculae měřené jako množství celkové bílkoviny obsahující PorA P1.4 ²	25 mikrogramů

¹ Produkováno v buňkách bakterie *E. coli* technologií rekombinantní DNA

² Adsorbováno na hydroxid hlinitý (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen), NadA (Neisserial adhesin A), fHbp (factor H binding protein)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.
Bílá opalescentní tekutá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Bexsero je indikována k aktivní imunizaci jedinců od 2 měsíců věku a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému kmeny *Neisseria meningitidis* skupiny B. Při vakcinaci je potřeba zvážit důsledky invazivního onemocnění v různých věkových skupinách a také variabilitu epidemiologie antigenu u kmenů skupiny B v různých geografických oblastech. Informace o ochraně proti specifickým kmenům skupiny B naleznete v bodě 5.1. Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tabulka 1. Souhrn dávkování

Věková skupina	Primární imunizace	Prodlevy mezi dávkami u primární imunizace	Booster
Kojenci, 2 až 5 měsíců	Tři dávky po 0,5 ml, s první dávkou podanou ve 2 měsících věku ^a	Minimálně 1 měsíc	Ano, jedna dávka mezi 12 a 15 měsíci věku ^{b, c}
Neočkovaní kojenci, 6 až 11 měsíců	Dvě dávky po 0,5 ml	Minimálně 2 měsíce	Ano, jedna dávka v druhém roce života s prodlevou nejméně 2 měsíce mezi primární sérií a booster dávkou ^c
Neočkované děti, 12 až 23 měsíců	Dvě dávky po 0,5 ml	Minimálně 2 měsíce	Ano, jedna dávka s prodlevou 12 až 23 měsíců mezi primární sérií a booster dávkou ^c
Děti, 2 roky až 10 let	Dvě dávky po 0,5 ml	Minimálně 2 měsíce	Potřeba booster dávky nebyla stanovena ^d
Dospívající (starší 11 let) a dospělí*	Dvě dávky po 0,5 ml	Minimálně 1 měsíc	Potřeba booster dávky nebyla stanovena ^d

^a První dávka se má podat ve 2 měsících věku. Bezpečnost a účinnost vakcíny Bexsero u kojenců mladších než 8 týdnů nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

^b V případě prodlení nemá být booster podán později než ve 24 měsících věku.

^c Viz bod 5.1. Nutnost podání dalších booster dávek a jejich načasování nebyly dosud stanoveny.

^d Viz bod 5.1.

* Nejsou dostupné žádné údaje u dospělých ve věku nad 50 let.

Způsob podání

Vakcína se podává hlubokou intramuskulární injekcí, ideálně do anterolaterální oblasti stehna u kojenců nebo do oblasti m. deltoideus horní části ramene u starších jedinců.

Pokud se současně podává více vakcín, je nutné použít jiná místa injekce.

Tato vakcína se nesmí podávat intravenózně, subkutánně ani intradermálně a nesmí se míchat v jedné injekční stříkačce s jinými vakcínami.

Návod k zacházení s touto vakcínou před podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Podobně jako u jiných vakcín se má podání vakcíny Bexsero odložit u jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním. Kvůli přítomnosti menší infekce jako např. nachlazení však není nutné vakcinaci odložit.

Nepodávejte intravaskulárně.

Stejně jako u všech injekčně podávaných vakcín je i zde nutné mít vždy k dispozici odpovídající lékařskou péči a dohled pro případ, že by po podání vakcíny došlo k anafylaktické reakci.

V souvislosti s vakcinací se mohou vyskytnout reakce související s úzkostí, včetně vazovagálních reakcí (synkopy), hyperventilace nebo reakce související se stresem jako psychogenní odpověď na

vpíchnutí injekční jehly (viz bod 4.8). Je důležité, aby byla přijata opatření, která zabrání poranění v případě upadnutí do bezvědomí.

Tato vakcína se nemá podávat jedincům s trombocytopenií nebo s poruchami srážlivosti krve, které by představovaly kontraindikaci intramuskulární injekce, pokud potenciální přínos jednoznačně nepřevýší riziko podání.

Stejně jako jiné vakcíny nemusí vakcína Bexsero chránit všechny osoby, které byly vakcinovány. Neočekává se, že vakcína Bexsero zajistí ochranu proti všem kolujícím meningokokovým kmenům skupiny B (viz bod 5.1).

Stejně jako u mnohých jiných vakcín si musí být zdravotničtí pracovníci vědomi faktu, že u kojenců a dětí (mladších 2 let) může po vakcinaci dojít ke zvýšení tělesné teploty. Profylaktické podání antipyretik v době vakcinace a krátce po ní může snížit výskyt a intenzitu postvakcinačních febrilních reakcí. U kojenců a dětí (mladších 2 let) se má zahájit antipyretická léčba dle místních doporučení.

Jedinci s poruchami imunity, ať už z důvodu imunopresivní léčby, genetické poruchy nebo jiných příčin, mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci. Údaje o imunogenicitě jsou k dispozici u jedinců s deficitem komplementu, asplenií nebo s poruchou funkce sleziny (viz bod 5.1).

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití vakcíny Bexsero u jedinců starších 50 let a existují pouze omezené údaje u pacientů s chronickými zdravotními problémy.

Při podávání dávek primární imunizace výrazně nedonošeným novorozencům (narozeným v ≤ 28 . gestačním týdnem) a hlavně u jedinců s nezralostí respiračního systému v anamnéze je nutné zvážit potenciální riziko apnoe a potřebu monitorování dýchání po dobu 48–72 hodin. Jelikož je přínos vakcinace v této skupině kojenců vysoký, očkování se nemá zamítat ani odkládat.

Kryt špičky injekční stříkačky může obsahovat přírodní gumový latex. I když je riziko vzniku alergických reakcí velice malé, lékaři mají před podáním této vakcíny pacientům s hypersenzitivitou na latex v anamnéze zvážit poměr přínosu a rizika.

V časných stádiích výrobního procesu se používá kanamycin, který je však v pozdějších stádiích výroby odstraněn. Pokud se kanamycin v konečné vakcíně vyskytuje, jeho množství je menší než 0,01 mikrogramu na dávku. Bezpečnost použití vakcíny Bexsero u osob citlivých na kanamycin nebyla hodnocena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití s jinými vakcínami

Vakcínu Bexsero lze podávat současně s následujícími vakcinačními antigeny ve formě monovalentních i kombinovaných vakcín proti: difterii, tetanu, acelulární pertusi, Haemophilu influenzae typu b, inaktivované poliomyelitidě, hepatitidě B, s heptavalentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou, vakcínou proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, varicele a CRM-konjugovanou vakcínou proti meningokokům skupiny C.

Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi společně podávaných běžných vakcín nebyly ovlivněny současným podáním vakcíny Bexsero. Tento údaj se zakládá na faktu, že protilátkové odpovědi na běžné vakcíny podané současně s vakcínou Bexsero nebyly nižší oproti samostatně podávaným běžným vakcínám. Byly zaznamenány nekonzistentní výsledky studií v odpovědi na inaktivovaný poliovirus typu 2 a konjugovanou pneumokokovou vakcínu, sérotyp 6B; byly také zjištěny nižší titry protilátek proti pertusovému antigenu pertaktinu. Tyto údaje však nenaznačují klinicky významnou interferenci.

Z důvodu zvýšeného rizika výskytu horečky, citlivosti v místě vpichu injekce, změny stravovacích návyků a podrážděnosti při současném podávání výše uvedených vakcín a vakcíny Bexsero, lze zvážit možnost očkování v různých termínech. Profylaktické použití paracetamolu snižuje výskyt a závažnost horečky, neovlivňuje však imunogenicitu vakcíny Bexsero ani běžných vakcín. Účinek jiných antipyretik než paracetamolu na imunitní odpověď nebyl studován.

Současné podání vakcíny Bexsero s jinými než výše uvedenými vakcínami nebylo studováno.

Při současném podání s jinými vakcínami musí být vakcína Bexsero podána injekcí do jiného místa (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje o expozici v těhotenství.

Potenciální riziko pro těhotné ženy není známo. Přesto však není vhodné vakcinaci zamítnout, pokud jasně hrozí expozice meningokokové infekci.

Ve studii provedené u samicí králíka, kterým byla vakcína Bexsero podána přibližně v 10násobku ekvivalentu lidské dávky (na základě tělesné hmotnosti), nebyly zjištěny žádné důkazy toxicity pro samici či plod, ani žádné účinky na březost, chování samice, plodnost samice či postnatální vývoj.

Kojení

Informace o bezpečnosti vakcíny pro ženy a jejich děti během kojení nejsou k dispozici. Dříve, než se rozhodnete, zda imunizaci během kojení provést, je nutné zvážit poměr přínosu a rizika.

Na vakcinovaných samicích králíka s mláďaty ani na jejich potomstvu nebyly až do 29. dne kojení pozorovány žádné nežádoucí účinky. Vakcína Bexsero byla imunogenní u samic s mláďaty vakcinovaných před laktací – protilátky byly zjištěny u potomstva, ale hladiny protilátek v mléku nebyly stanoveny.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích na fertilitu u lidí.

Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky na fertilitu samic.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vakcína Bexsero nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně některé účinky zmíněné v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ mohou schopnost řídit nebo obsluhovat stroje dočasně ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost vakcíny Bexsero byla hodnocena ve 14 studiích, včetně 10 randomizovaných kontrolovaných klinických studií 8 776 jedinců (ve věku od 2 měsíců), kterým byla podána alespoň jedna dávka vakcíny Bexsero. Z příjemců vakcíny Bexsero bylo 5 849 kojenců a dětí (mladších 2 let), 250 dětí (od 2 do 10 let) a 2 677 dospívajících a dospělých. 3 285 jedinců ze skupiny kojenců, kterým byla podána primární série vakcíny Bexsero, dostalo v druhém roce života booster dávku. Hodnoceny byly také údaje získané od dalších 207 dětí, jimž byla vakcína Bexsero podána v následné studii.

U kojenců a dětí (mladších 2 let) byly nejčastější místní a systémové nežádoucí účinky pozorované v průběhu klinických studií citlivost a erytém v místě injekce, horečka a podrážděnost.

V klinických studiích u kojenců očkovanych ve 2., 4. a 6. měsíci byla horečka ($\geq 38^\circ\text{C}$) hlášena u 69 % až 79 % jedinců, když byla vakcína Bexsero podána společně s běžnými vakcínami (obsahujícími následující antigeny: pneumokoková 7valentní konjugovaná vakcína, difterie, tetanus, acelulární pertuse, hepatitida B, inaktivovaná poliomyelitida a *Haemophilus influenzae* typu b), v porovnání se 44 % až 59 % jedinců, kteří obdrželi pouze rutinní očkování. U kojenců očkovanych vakcínou Bexsero a běžnými vakcínami byla také hlášena vyšší frekvence používání antipyretik. V případech, kdy byla vakcína Bexsero podána samostatně, byla frekvence horečky podobná frekvenci spojované s běžnými vakcínami podávanými kojencům během klinických studií. Když se objevila horečka, většinou postupovala dle očekávání – u většiny případů ustoupila den po vakcinaci.

U dospívajících a dospělých byly nejčastěji pozorovanými místními a systémovými nežádoucími účinky bolest v místě injekce, malátnost a bolest hlavy.

S následujícími dávkami vakcinačního schématu nedošlo k nárůstu výskytu ani závažnosti nežádoucích účinků.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky (po primární imunizaci nebo booster dávce), které alespoň teoreticky mohly mít spojitost s vakcinací, jsou seřazeny dle frekvence výskytu.

Frekvence jsou definovány následujícím způsobem:

Velmi časté:	($\geq 1/10$)
Časté:	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté:	($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Vzácné:	($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)
Velmi vzácné:	($< 1/10000$)
Není známo:	(z dostupných údajů nelze určit)

Ve všech skupinách dle frekvence jsou nežádoucí účinky uváděny podle klesající závažnosti.

Kromě hlášení z klinických studií byla z celého světa přijata spontánní hlášení nežádoucích účinků vakcíny Bexsero po jejím uvedení na trh, která jsou uvedena níže. Protože tyto účinky dobrovolně hlásí populace neurčité velikosti, není vždy možné spolehlivě odhadnout frekvenci jejich výskytu a jsou následně uvedeny s frekvencí výskytu není známo.

Kojenci a děti (až do věku 10 let)

Poruchy imunitního systému

Není známo: alergické reakce (včetně anafylaktických reakcí).

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: poruchy příjmu potravy.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: ospalost, neobvyklý pláč, bolest hlavy.

Méně časté: záchvaty (včetně febrilních křečí).

Není známo: hypotonicko-hyporesponzivní epizoda.

Cévní poruchy

Méně časté: bledost (vzácné po booster dávce).

Vzácné: Kawasakiho syndrom.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: průjem, zvracení (méně časté po booster dávce).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi časté: vyrážka (děti od 12 do 23 měsíců) (méně častá po booster dávce).

Časté: vyrážka (kojenci a děti od 2 do 10 let).

Méně časté: ekzém.

Vzácné: kopřivka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Velmi časté: artralgie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: horečka (≥ 38 °C), citlivost v místě injekce (včetně závažné citlivosti v místě injekce definované jako pláč po pohybu končetinou, do které byla injekce podána), erytém v místě injekce, otok v místě injekce, indurace v místě injekce, podrážděnost.

Méně časté: horečka (≥ 40 °C).

Není známo: reakce v místě injekce (včetně rozsáhlého otoku končetiny, do které byla vakcína podána, puchýřů v místě injekce nebo v jeho okolí a uzlíku v místě injekce, který může přetrvávat déle než jeden měsíc)

Dospívající (starší 11 let) a dospělí

Poruchy imunitního systému

Není známo: alergické reakce (včetně anafylaktických reakcí).

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy.

Není známo: synkopa nebo vazovagální reakce na injekci.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Velmi časté: myalgie, artralgie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: bolest v místě injekce (včetně závažné bolesti v místě injekce definované jako neschopnost provádět běžné denní činnosti), otok v místě injekce, indurace v místě injekce, erytém v místě injekce, malátnost.

Není známo: horečka, reakce v místě injekce (včetně rozsáhlého otoku končetiny, do které byla vakcína podána, puchýřů v místě injekce nebo v jeho okolí a uzlíku v místě injekce, který může přetrvávat déle než jeden měsíc).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním jsou omezené. V případě předávkování se doporučuje sledovat vitální funkce a zavést symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: meningokokové vakcíny, ATC kód: J07AH09

Mechanismus účinku

Imunizace vakcínou Bexsero má stimulovat produkci baktericidních protilátek rozeznávajících vakcinační antigeny NHBA, NadA, fHbp a PorA P1.4 (imunodominantní antigen přítomný ve složce OMV). Očekává se, že bude chránit proti invazivnímu meningokokovému onemocnění (IMD). Tyto antigeny jsou variabilně exprimovány různými kmeny, takže meningokoky, které je exprimují na dostatečné úrovni, jsou náchylné ke zničení protilátkami vytvořenými po vakcinaci. Typizační systém na meningokokové antigeny (MATS) byl vytvořen za účelem spojit antigenní profily různých kmenů meningokokových bakterií skupiny B se zabíjením kmenů v sérovém baktericidním testu s lidským komplementem (hSBA). Průzkum na přibližně 1 000 různých izolátech invazivních meningokoků skupiny B sesbíraných v období 2007–2008 v 5 evropských zemích prokázal, že 73 % až 87 % izolátů meningokoků skupiny B (v závislosti na zemi původu) disponovalo odpovídajícím profilem antigenu MATS, který měla vakcína pokrýt. Celkem 78 % (95% interval spolehlivosti 63–90 %) z přibližně 1 000 kmenů bylo potenciálně vnímavých na antigeny indukované očkováním.

Klinická účinnost

Účinnost vakcíny Bexsero nebyla v klinických studiích hodnocena. Účinnost vakcíny byla odvozena na základě demonstrace indukce sérové baktericidní protilátkové odpovědi na každý vakcinační antigen (viz část Imunogenicitu).

Imunogenicitu

Sérové baktericidní protilátkové odpovědi na všechny vakcinační antigeny NadA, fHbp, NHBA a PorA P1.4 byly hodnoceny pomocí soupravy čtyř referenčních meningokokových kmenů skupiny B. Baktericidní protilátky proti těmto kmenům byly měřeny pomocí sérového baktericidního testu s využitím lidského séra jako zdroje komplementu (hSBA). K dispozici nejsou údaje ze všech vakcinačních schémat používajících referenční kmen pro NHBA.

Většina studií primární imunogenicity proběhla jako randomizované kontrolované multicentrické klinické studie. Imunogenicitu byla hodnocena u kojenců, dětí, dospívajících a dospělých.

Imunogenicitu u kojenců a dětí

Ve studiích u kojenců byly účastníkům podány tři dávky vakcíny Bexsero, a to buď ve věku 2, 4 a 6 měsíců, nebo 2, 3 a 4 měsíců; booster dávka byla podána ve druhém roce života, nejdříve však ve 12. měsíci. Odběr séra proběhl před vakcinací, jeden měsíc po třetí vakcinaci (viz tabulka 2) a jeden měsíc po podání booster dávky (viz tabulka 3). V extenzní studii bylo jeden rok po booster dávce hodnoceno přetrvávání imunitní odpovědi (viz tabulka 3). Děti, které předtím vakcinaci nepodstoupily, také dostaly dvě dávky ve druhém roce života. Přetrvání protilátek se měřilo jeden rok po druhé dávce (viz tabulka 4). Imunogenicitu po dvou dávkách byla též zdokumentována v další studii na dětech, kterým bylo v době zařazení do studie 6 až 8 měsíců (viz tabulka 4).

Imunogenicitu u kojenců ve věku 2 až 6 měsíců

V tabulce 2 jsou shrnuty výsledky hodnocení imunogenicity jeden měsíc po třech dávkách vakcíny Bexsero podaných ve věku 2, 3, 4 a 2, 4, 6 měsíců. Baktericidní protilátkové odpovědi jeden měsíc po třetí vakcinaci proti meningokokovým referenčním kmenům byly vysoké proti antigenům fHbp, NadA a PorA P1.4 v obou vakcinačních schématech vakcíny Bexsero. Baktericidní odpovědi proti antigenu NHBA byly také vysoké u kojenců vakcinovaných ve schématu 2, 4, 6 měsíců, tento antigen se však zdál méně imunogenní ve schématu 2, 3, 4 měsíce. Klinické důsledky snížené imunogenicity antigenu NHBA v tomto schématu nejsou známé.

Tabulka 2. Sérové baktericidní protilátkové odpovědi 1 měsíc po třetí dávce vakcíny Bexsero podané ve věku 2, 3, 4 nebo 2, 4, 6 měsíců

Antigen		Studie V72P13 2, 4, 6 měsíců	Studie V72P12 2, 3, 4 měsíce	Studie V72P16 2, 3, 4 měsíce
fHbp	% séropozitivních* (95% CI)	N = 1 149 100 % (99-100)	N = 273 99 % (97-100)	N = 170 100 % (98-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% séropozitivních (95% CI)	N = 1 152 100 % (99-100)	N = 275 100 % (99-100)	N = 165 99 % (97-100)
	hSBA GMT (95% CI)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% séropozitivních (95% CI)	N = 1 152 84 % (82-86)	N = 274 81 % (76-86)	N = 171 78 % (71-84)
	hSBA GMT (95% CI)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% séropozitivních (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)

* % séropozitivních = procentuální poměr jedinců, kteří dosáhli hSBA $\geq 1 : 5$.

** GMT = geometrický střední titr.

V tabulce 3 jsou shrnuty údaje o přetrvávání baktericidních protilátek 8 měsíců po vakcinaci vakcínou Bexsero ve věku 2, 3 a 4 měsíce a 6 měsíců po vakcinaci vakcínou Bexsero ve věku 2, 4 a 6 měsíců (doba před podáním booster dávky) a údaje po čtvrté dávce (booster) vakcíny Bexsero podané ve věku 12 měsíců. V této tabulce naleznete také údaje o přetrvání imunitní odpovědi jeden rok po booster dávce.

Tabulka 3. Sérové baktericidní protilátkové odpovědi po booster dávce podané v měsíci 12 v návaznosti na podání primární série ve věku 2, 3 a 4 nebo 2, 4 a 6 měsíců spolu s přetrváním baktericidních protilátek jeden rok po booster dávce

Antigen		2, 3, 4, 12 měsíců	2, 4, 6, 12 měsíců
fHbp	Před booster dávkou* % séropozitivních** (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 měsíc po booster dávce % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N = 83 100 % (96-100) 135 (108-170)	N = 422 100 % (99-100) 128 (118-139)
	12 měsíců po booster dávce % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 299 62 % (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	Před booster dávkou % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N = 79 97 % (91-100) 63 (49-83)	N = 423 99 % (97-100) 81 (74-89)
	1 měsíc po booster dávce % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N = 84 100 % (96-100) 1 558 (1262-1923)	N = 421 100 % (99-100) 1 465 (1350-1590)
	12 měsíců po booster dávce % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 298 97 % (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	Před booster dávkou % séropozitivních (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 měsíc po booster dávce % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N = 86 97 % (90-99) 47 (36-62)	N = 424 95 % (93-97) 35 (31-39)
	12 měsíců po booster dávce % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 300 17 % (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	Před booster dávkou % séropozitivních (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 měsíc po booster dávce % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N = 67 76 % (64-86) 12 (8,52-17)	N = 100 98 % (93-100) 42 (36-50)
	12 měsíců po booster dávce % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 291 36 % (31-42 %) 3,35 (2,88-3,9)

* Doba před booster dávkou odpovídá přetrvávání baktericidních protilátek 8 měsíců po vakcinaci vakcínou Bexsero ve věku 2, 3 a 4 měsíců a 6 měsíců po vakcinaci vakcínou Bexsero ve věku 2, 4 a 6 měsíců.

** % séropozitivních = procentuální poměr jedinců, kteří dosáhli hSBA $\geq 1 : 5$.

*** GMT = geometrický střední titr.

V další studii u dětí ve věku 4 let, které absolvovaly úplné schéma primovakcinace a podání booster dávky jako kojenci, byl pozorován pokles títů protilátek proti antigenům PorA P1.4 a fHbp (dosahující 9 % – 10 % a 12 % – 20 % jedinců s hSBA $\geq 1 : 5$). Ve stejné studii svědčila odpověď na další dávku o imunologické paměti, neboť 81 % – 95 % jedinců dosáhlo hSBA $\geq 1 : 5$ proti antigenu PorA P1.4 a 97 % – 100 % proti antigenu fHbp po další vakcinaci. Klinický význam tohoto pozorování a potřeba dalších booster dávek k udržení dlouhodobější ochranné imunity nebyly stanoveny.

Imunogenicita u dětí ve věku 6 až 11 měsíců, 12 až 23 měsíců a 2 roky až 10 let

Imunogenicita po dvou dávkách podaných po 2 měsících u dětí ve věku 6 až 26 měsíců byla zdokumentována ve třech studiích, jejichž výsledky jsou shrnuty v tabulce 4. Sérologická odpověď a hSBA GMT proti všem vakcinačním antigenům byly po dvoudávkových sériích u batolat ve věku 6-8 měsíců a dětí ve věku 13–15 a 24–26 měsíců vysoké a podobné. V tabulce 4 jsou shrnuty také údaje o přetrvání protilátek jeden rok po dvou dávkách ve 13. a 15. měsíci.

Tabulka 4. Sérové baktericidní protilátkové odpovědi po vakcinaci vakcínou Bexsero ve věku 6 a 8 měsíců, 13 a 15 měsíců nebo 24 a 26 měsíců spolu s přetrváváním baktericidních protilátek jeden rok po dvou dávkách ve věku 13 a 15 měsíců

Antigen		Věkové rozmezí		
		Ve věku 6 až 11 měsíců	Ve věku 12 až 23 měsíců	Ve věku 2 roky až 10 let
		Věk v době vakcinace		
		6, 8 měsíců	13, 15 měsíců	24, 26 měsíců
fHbp	<u>1 měsíc po 2. dávce</u> % séropozitivních* (95% CI) hSBA GMT** (95% CI)	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 měsíců po 2. dávce</u> % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 68 74 % (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	<u>1 měsíc po 2. dávce</u> % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	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 měsíců po 2. dávce</u> % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 68 97 % (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	<u>1 měsíc po 2. dávce</u> % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	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 měsíců po 2. dávce</u> % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 68 18 % (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	<u>1 měsíc po 2. dávce</u> % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 46 63 % (48-77) 11 (7,07-16)	N = 100 97 % (91-99) 38 (32-45)
	<u>12 měsíců po 2. dávce</u> % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N = 65 38 % (27-51) 3,7 (2,15-6,35)	-

* % séropozitivních = procentuální poměr jedinců, kteří dosáhli hSBA $\geq 1 : 4$ ve věkové skupině 6 až 11 měsíců a hSBA $\geq 1 : 5$ ve věkových skupinách od 12 do 23 měsíců a od 2 do 10 let.

** GMT = geometrický střední titr.

V další skupině 67 dětí hodnocených po vakcinaci vakcínou Bexsero ve věku 40 až 44 měsíců ve dvou extenzních studiích (N = 36, respektive N = 29–31) bylo pozorováno zvýšení títů hSBA čtyř referenčních antigenů. Procentuální poměry séropozitivních jedinců byly 100 % pro fHbp a NadA; 94 % a 90 % pro PorA P1.4; 89 % a 72 % pro NHBA.

Imunogenicita u dospívajících (starších 11 let) a dospělých

Dospívajícím byly podány dvě dávky vakcíny Bexsero, interval mezi dávkami byl jeden, dva nebo šest měsíců. Údaje z této studie jsou shrnuty v tabulkách 5 a 6.

Ve studiích u dospělých jedinců byly údaje získány po podání dvou dávek vakcíny Bexsero, interval mezi dávkami byl jeden nebo dva měsíce (viz tabulka 7).

Vakcinační schémata dvou dávek podávaných v intervalu jeden nebo dva měsíce vedly u dospělých i dospívajících k podobným imunitním odpovědím. Podobné odpovědi byly také pozorovány u dospívajících, kterým byly podány dvě dávky vakcíny Bexsero v intervalu šest měsíců.

Tabulka 5. Sérové baktericidní protilátkové odpovědi u dospívajících jeden měsíc po dvou dávkách vakcíny Bexsero podaných dle různých dvoudávkových schémat a přetrvávání baktericidních protilátek 18 až 23 měsíců po druhé dávce

Antigen		0, 1 měsíc	0, 2 měsíce	0, 6 měsíců
fHbp	1 měsíc po 2. dávce	N = 638	N = 319	N = 86
	% séropozitivních* (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 měsíců po 2. dávce	N = 102	N = 106	N = 49
	% séropozitivních (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 měsíc po 2. dávce	N = 639	N = 320	N = 86
	% séropozitivních (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 měsíců po 2. dávce	N = 102	N = 106	N = 49
	% séropozitivních (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 měsíc po 2. dávce	N = 639	N = 319	N = 86
	% séropozitivních (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 měsíců po 2. dávce	N = 102	N = 106	N = 49
	% séropozitivních (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 měsíc po 2. dávce	N = 46	N = 46	-
	% séropozitivních (95% CI)	100 % (92-100)	100 % (92-100)	-
	hSBA GMT (95% CI)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

* % séropozitivních = procentuální poměr jedinců, kteří dosáhli hSBA $\geq 1 : 4$.

** GMT = geometrický střední titr.

Ve studii u dospívajících byly baktericidní odpovědi po dvou dávkách vakcíny Bexsero rozděleny do skupin dle základní hodnoty hSBA, a to s hodnotou nižší než 1 : 4, nebo stejnou či vyšší než 1 : 4. Sérologické odpovědi a procentuální poměry jedinců s minimálně 4násobným zvýšením titru hSBA ve srovnání se základní hodnotou do jednoho měsíce po druhé dávce vakcíny Bexsero jsou shrnuty

v tabulce 6. Po vakcinaci vakcínou Bexsero bylo vysoké procento jedinců séropozitivních a dosáhlo 4násobného zvýšení titrů hSBA nezávisle na stavu před vakcinací.

Tabulka 6. Procentuální poměr dospívajících se sérologickou odpovědí a minimálně 4násobným zvýšením baktericidních titrů jeden měsíc po dvou dávkách vakcíny Bexsero podaných dle různých dvoudávkových schémat – rozděleno do skupin dle titrů před vakcinací

Antigen			0, 1 měsíc	0, 2 měsíce	0, 6 měsíců
fHbp	% séropozitivních* po 2. dávce (95% CI)	titr před vakcinací < 1 : 4	N = 369 100 % (98-100)	N = 179 100 % (98-100)	N = 55 100 % (94-100)
		titr před vakcinací ≥ 1 : 4	N = 269 100 % (99-100)	N = 140 100 % (97-100)	N = 31 100 % (89-100)
	% 4násobného zvýšení po 2. dávce (95% CI)	titr před vakcinací < 1 : 4	N = 369 100 % (98-100)	N = 179 100 % (98-100)	N = 55 100 % (94-100)
		titr před vakcinací ≥ 1 : 4	N = 268 90 % (86-93)	N = 140 86 % (80-92)	N = 31 90 % (74-98)
NadA	% séropozitivních po 2. dávce (95% CI)	titr před vakcinací < 1 : 4	N = 427 100 % (99-100)	N = 211 99 % (97-100)	N = 64 98 % (92-100)
		titr před vakcinací ≥ 1 : 4	N = 212 100 % (98-100)	N = 109 100 % (97-100)	N = 22 100 % (85-100)
	% 4násobného zvýšení po 2. dávce (95% CI)	titr před vakcinací < 1 : 4	N = 426 99 % (98-100)	N = 211 99 % (97-100)	N = 64 98 % (92-100)
		titr před vakcinací ≥ 1 : 4	N = 212 96 % (93-98)	N = 109 95 % (90-98)	N = 22 95 % (77-100)
PorA P1.4	% séropozitivních po 2. dávce (95% CI)	titr před vakcinací < 1 : 4	N = 427 100 % (98-100)	N = 208 100 % (98-100)	N = 64 100 % (94-100)
		titr před vakcinací ≥ 1 : 4	N = 212 100 % (98-100)	N = 111 100 % (97-100)	N = 22 100 % (85-100)
	% 4násobného zvýšení po 2. dávce (95% CI)	titr před vakcinací < 1 : 4	N = 426 99 % (98-100)	N = 208 100 % (98-100)	N = 64 100 % (94-100)
		titr před vakcinací ≥ 1 : 4	N = 211 81 % (75-86)	N = 111 77 % (68-84)	N = 22 82 % (60-95)
NHBA	% séropozitivních po 2. dávce (95% CI)	titr před vakcinací < 1 : 4	N = 2 100 % (16-100)	N = 9 100 % (66-100)	-
		titr před vakcinací ≥ 1 : 4	N = 44 100 % (92-100)	N = 37 100 % (91-100)	-
	% 4násobného zvýšení po 2. dávce (95% CI)	titr před vakcinací < 1 : 4	N = 2 100 % (16-100)	N = 9 89 % (52-100)	-
		titr před vakcinací ≥ 1 : 4	N = 44 30 % (17-45)	N = 37 19 % (8-35)	-

* % séropozitivních = procentuální poměr jedinců, kteří dosáhli hSBA ≥ 1 : 4.

Tabulka 7. Sérové baktericidní protilátkové odpovědi u dospělých po dvou dávkách vakcíny Bexsero podaných dle různých dvoudávkových schémat

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

* % séropozitivních = procentuální poměr jedinců, kteří dosáhli hSBA $\geq 1 : 4$.

** GMT = geometrický střední titr.

Sérová baktericidní odpověď na antigen NHBA nebyla hodnocena.

Imunogenicita u specifických populací

Děti a dospívající s deficitem komplementu, asplenií, nebo poruchou funkce sleziny

V klinické studii fáze 3 byly dětem a dospívajícím ve věku od 2 do 17 let s deficitem komplementu (40 jedinců), s asplenií nebo poruchou funkce sleziny (107 jedinců) a věkově odpovídajícím zdravým jedincům (85 jedinců) podány 2 dávky vakcíny Bexsero v dvoutříměsíčním odstupu. Jeden měsíc po ukončení dvoudávkového vakcinačního schématu byl podíl jedinců s hSBA $\geq 1:5$ 87 % u jedinců s deficitem komplementu a 97 % u jedinců s asplenií nebo poruchou funkce sleziny pro antigen fHbp, 95 % u jedinců s deficitem komplementu a 100 % u jedinců s asplenií nebo poruchou funkce sleziny pro antigen NadA, 68 % u jedinců s deficitem komplementu a 86 % u jedinců s asplenií nebo poruchou funkce sleziny pro antigen PorA P1.4 a 73% u jedinců s deficitem komplementu a 94 % u jedinců s asplenií nebo poruchou funkce sleziny pro antigen NHBA, což potvrzuje imunitní odpověď u těchto imunokompromitovaných jedinců. Podíl zdravých jedinců s hSBA $\geq 1:5$ byl 98 % pro antigen fHbp, 99 % pro antigen NadA, 83 % pro antigen PorA P1.4 a 99 % pro antigen NHBA.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s vakcínou Bexsero u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v prevenci meningokokových onemocnění způsobených *Neisseria meningitidis* skupiny B (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Histidin
Sacharóza
Voda na injekci

Adsorbenty viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) se zátkou pístu (bromobutylová guma typu I) a s ochranným krytem špičky (guma typu I nebo typu II) s jehlami nebo bez nich.

Velikosti balení po 1 nebo 10 injekčních stříkačkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchovávání předplněných injekčních stříkaček obsahujících suspenzi mohou být pozorovány jemné bělavé usazeniny.

Před použitím předplněnou injekční stříkačku dobře protřepejte, aby vznikla homogenní suspenze.

Vakcínu je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat a ujistit se, že se v ní nenachází žádné částice a že nedošlo k jejímu zabarvení. Pokud si všimnete jakýchkoli cizích částic a/nebo změny fyzikálních vlastností, vakcínu nepodávejte. Jestliže balení obsahuje dvě jehly různé délky, vyberte vhodnou jehlu zaručující intramuskulární podání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/812/001

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. ledna 2013

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologických léčivých látek (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Rakousko

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky (OMV):

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bexsero injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
Vakcína proti meningokokům skupiny B (rDNA, komponentní, adsorbovaná)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Dávka 0,5 ml obsahuje:

Neisseriae meningitidis B proteinum NHBA (fusium)/NadA/fHbp (fusium) 50/50/50 mikrogramů

Neisseriae meningitidis B (NZ 98/254) membranae externa vesiculae 25 mikrogramů
měřené jako množství celkové bílkoviny obsahující PorA P1.4

Adsorbováno na hydroxid hlinitý (0,5 mg Al³⁺).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, histidin, sacharóza, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze (0,5 ml)

1 předplněná injekční stříkačka obsahující 0,5 ml suspenze s jehlami

1 předplněná injekční stříkačka obsahující 0,5 ml suspenze bez jehly

10 předplněných injekčních stříkaček, každá obsahující 0,5 ml suspenze, s jehlami

10 předplněných injekčních stříkaček, každá obsahující 0,5 ml suspenze, bez jehel

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze intramuskulární podání.

Před použitím dobře protřepejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GSK Vaccines S.r.l.

Via Fiorentina 1

53100 Siena

Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/812/001

EU/1/12/812/002

EU/1/12/812/003

EU/1/12/812/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Bexsero injekční suspenze
Vakcína proti meningokokům skupiny B
i.m. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 dávka (0,5 ml)

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Bexsero injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

Vakcína proti meningokokům skupiny B (rDNA, komponentní, adsorbovaná)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude tento přípravek Vám nebo Vašemu dítěti podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vám nebo Vašemu dítěti.
- Pokud se u Vás vyskytnou kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Bexsero a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vám nebo Vašemu dítěti vakcína Bexsero podána
3. Jak se vakcína Bexsero používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Bexsero uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína BEXSERO a k čemu se používá

Vakcína Bexsero je vakcína proti meningokokům skupiny B.

Vakcína Bexsero obsahuje čtyři různé složky pocházející z povrchu bakterie *Neisseria meningitidis* skupiny B.

Vakcína Bexsero se podává jedincům od 2 měsíců věku, aby je chránila před onemocněními způsobenými bakterií *Neisseria meningitidis* skupiny B. Tato bakterie může způsobit závažné, někdy i život ohrožující infekce, jako je např. meningitida (zánět mozkových a míšních obalů) a sepse (otrava krve).

Podstatou funkce této vakcíny je specifická stimulace přirozeného obranného systému těla vakcinované osoby. Výsledkem je ochrana proti onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vám nebo Vašemu dítěti vakcína BEXSERO podána

NEPOUŽÍVEJTE vakcínu Bexsero:

- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergický(á/é) na léčivé látky nebo na kteroukoli další složku této vakcíny (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Než bude Vám nebo Vašemu dítěti podána vakcína Bexsero, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud Vy nebo Vaše dítě máte:

- závažnou infekci s vysokou tělesnou teplotou. V takovém případě bude očkování odloženo. Přítomnost méně závažné infekce jako např. nachlazení by neměla vyžadovat odklad očkování, promluvte si však nejdříve se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.
- hemofilii nebo jiný problém, který může zabraňovat správnému srážení krve, např. užíváte léky na ředění krve (antikoagulancia). Promluvte si nejdříve se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.
- jestliže je Vaše dítě předčasně narozené (před 28. týdnem nebo ve 28. týdnu těhotenství), zejména pokud mělo potíže s dechem, prosím sdělte to svému lékaři. U těchto dětí může v prvních třech dnech po očkování častěji dojít ke krátkodobé zástavě dechu nebo nepravidelnému dýchání a tyto děti mohou vyžadovat zvláštní sledování.
- alergii na antibiotikum kanamycin. Pokud se kanamycin ve vakcíně nachází, tak je jeho koncentrace nízká. Pokud máte Vy nebo Vaše dítě alergii na kanamycin, promluvte si nejdříve se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Mdloba, pocit na omdlení nebo jiné reakce související se stresem se mohou vyskytnout jako odpověď na vpíchnutí injekční jehly. Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud jste již dříve měl(a)/Vaše dítě mělo tento druh reakce.

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud máte Vy nebo Vaše dítě alergii na latex. Kryt špičky injekční stříkačky může obsahovat přírodní gumový latex. Riziko vzniku alergické reakce je velice malé, ale Váš lékař nebo zdravotní sestra by měli být na tuto alergii upozorněni dříve, než rozhodnou, zda Vám nebo Vašemu dítěti vakcínu Bexsero podají či nikoli.

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití vakcíny Bexsero u dospělých osob starších 50 let. K dispozici jsou pouze omezené údaje o použití vakcíny Bexsero u pacientů s chronickými zdravotními problémy nebo oslabenou imunitou. Pokud Vy nebo Vaše dítě máte oslabenou imunitu (např. následkem užívání imunosupresivních léků, infekce virem HIV nebo dědičných vad přirozeného obranného systému těla), je možné, že účinnost vakcíny Bexsero bude snížena.

Stejně jako jiné vakcíny nemusí vakcína Bexsero plně chránit všechny očkované osoby.

Další léčivé přípravky a vakcína Bexsero

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a/o) nebo které možná budete užívat nebo pokud jste v poslední době dostal(a) Vy nebo Vaše dítě dostalo nějakou jinou vakcínu.

Vakcínu Bexsero lze podat současně s kteroukoli z následujících vakcinačních složek proti: záškrtu (difterii), tetanu, černému kašli (pertusi), bakterii *Haemophilus influenzae* typ b, dětské obrně (poliomyelitidě), hepatitidě B, pneumokoku, spalničkám, příušnicím, zarděnkám, planým neštovicím a meningokoku skupiny C. Promluvte si se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, kteří Vám podají další informace.

Při současném podání s jinými vakcínami musí být vakcína Bexsero podána do jiného místa.

Váš lékař nebo zdravotní sestra Vás mohou požádat, abyste svému dítěti v době podání vakcíny Bexsero a po něm dal(a) léky snižující horečku. Tak lze snížit některé nežádoucí účinky vakcíny Bexsero.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, než Vám bude vakcína Bexsero podána. Pokud u Vás hrozí expozice meningokokové infekci, Váš lékař Vám může doporučit, abyste si nechala vakcínu Bexsero přesto podat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Vakcína Bexsero nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně některé účinky zmíněné v bodě 4 „Možné nežádoucí účinky“ mohou schopnost řídit nebo obsluhovat stroje dočasně ovlivnit.

Vakcína Bexsero obsahuje chlorid sodný

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se vakcína BEXSERO používá

Vakcínu Bexsero (0,5 ml) Vám nebo Vašemu dítěti podá lékař nebo zdravotní sestra. Podává se injekcí do svalů, u kojenců a batolat obvykle do stehna, u dětí, dospívajících a dospělých pak do horní části ramene.

Je důležité postupovat dle pokynů lékaře nebo zdravotní sestry, abyste Vy nebo Vaše dítě úspěšně prošel(a/o) celým očkováním.

Kojenci ve věku od 2 do 5 měsíců

Vaše dítě má dostat úvodní tři injekce vakcíny následované injekcí čtvrtou (tzv. booster dávka).

- První injekce se má podat ve 2 měsících věku.
- Prodleva mezi jednotlivými injekcemi má být alespoň 1 měsíc.
- Čtvrtou injekci (booster) dítě dostane ve věku mezi 12. a 15. měsícem. V případě prodlení nemá být booster podán později než do 24. měsíce věku.

Kojenci ve věku 6 až 11 měsíců

Neočkovaní kojenci ve věku 6 až 11 měsíců mají dostat dvě injekce následované injekcí třetí (booster).

- Prodleva mezi jednotlivými injekcemi má být alespoň 2 měsíce.
- Třetí injekci (booster) dítě dostane ve druhém roce života po alespoň 2měsíční prodlevě po druhé injekci.

Děti ve věku 12 až 23 měsíců

Děti ve věku 12 až 23 měsíců mají dostat dvě injekce následované třetí injekcí (booster).

- Prodleva mezi jednotlivými injekcemi má být alespoň 2 měsíce.
- Třetí injekce (booster) bude podána s prodlevou 12 až 23 měsíců od druhé injekce.

Děti ve věku 2 až 10 let

Děti ve věku 2 až 10 let mají dostat dvě injekce.

- Prodleva mezi jednotlivými injekcemi má být alespoň 2 měsíce.

Dospívající (starší 11 let) a dospělí

Dospívající (starší 11 let) a dospělí mají dostat dvě injekce.

- Prodleva mezi jednotlivými injekcemi má být alespoň 1 měsíc.

Dospělí nad 50 let

Nejsou dostupné žádné údaje o dospělých ve věku nad 50 let. Poradte se se svým lékařem, zda je pro Vás podání vakcíny Bexsero přínosné.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se vakcíny Bexsero, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i tato vakcína nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Poté, co je Vám nebo Vašemu dítěti podána vakcína Bexsero, se mohou objevit následující velmi časté nežádoucí účinky (mohou se projevit u více než 1 z 10 jedinců), (hlášeno ve všech věkových skupinách):

- bolest/citlivost v místě injekce, zarudnutí kůže v místě injekce, otok kůže v místě injekce, zatvrdnutí kůže v místě injekce.

Po podání vakcíny se mohou také objevit následující nežádoucí účinky.

Kojenci a děti (až do 10 let)

Velmi časté (mohou se objevit více než u 1 z 10 osob)

- horečka (≥ 38 °C);
- ztráta chuti k jídlu;
- citlivost nebo nepříjemný pocit v místě injekce (včetně závažné citlivosti v místě injekce vedoucí k pláči při pohybu končetiny, do které byla injekce podána);
- bolestivé klouby;
- kožní vyrážka (děti od 12 do 23 měsíců) (méně častá po booster dávce);
- ospalost;
- podrážděnost;
- neobvyklý pláč;
- zvracení;
- průjem;
- bolest hlavy.

Časté (mohou se objevit až u 1 z 10 osob)

- kožní vyrážka (kojenci a děti od 2 do 10 let).

Méně časté (mohou se objevit až u 1 ze 100 osob)

- vysoká horečka (≥ 40 °C);
- záchvaty (včetně febrilních křečí);
- zvracení (po booster dávce);
- suchá kůže;
- bledost (po booster dávce vzácná).

Vzácné (mohou se objevit až u 1 z 1 000 osob)

- Kawasakiho nemoc, která může zahrnovat příznaky, jako je horečka trvající více než pět dnů spojená s kožní vyrážkou na trupu a někdy následovaná loupáním kůže na rukou a prstech, oteklými lymfatickými uzlinami na krku, červenými očima, rty, hrdlem a jazykem;
- svědicí vyrážka, kožní vyrážka.

Dospívající (od 11 let) a dospělí

Velmi časté (mohou se objevit u více než 1 z 10 osob)

- bolest v místě injekce způsobující neschopnost provádět normální denní činnosti;
- bolestivé svaly a klouby;
- pocit na zvracení;
- malátnost;
- bolest hlavy.

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh, zahrnují:

Alergické reakce, které mohou zahrnovat závažný otok rtů, úst, hrdla (což může způsobit obtíže při polykání), obtížné dýchání se sípotem nebo kašláním, vyrážku, ztrátu vědomí a velmi nízký krevní tlak. Kolaps (náhlé ochabnutí svalů), nižší schopnost reakce než obvykle nebo nedostatek pozornosti a bledost nebo modravé zbarvení kůže u malých dětí.

Pocit na omdlení nebo mdloba.

Horečka (u dospívajících od 11 let a dospělých).

Reakce v místě vpichu injekce jako jsou rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána, puchýře v místě injekce nebo v jeho okolí a zatvrdnutí v místě injekce (které může přetrvávat déle než jeden měsíc).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu BEXSERO uchovávat

Vakcínu uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tuto vakcínu po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za označením „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Bexsero obsahuje

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:

Léčivými látkami jsou:

Neisseriae meningitidis B proteinum fusium (NHBA) ^{1, 2, 3}	50 mikrogramů
Neisseriae meningitidis B proteinum (NadA) ^{1, 2, 3}	50 mikrogramů
Neisseriae meningitidis B proteinum fusium (fHbp) B ^{1, 2, 3}	50 mikrogramů
Neisseriae meningitidis B (NZ 98/254) membranae externa vesiculae měřené jako množství celkové bílkoviny obsahující PorA P1.4 ²	25 mikrogramů

¹ Produkováno v buňkách bakterie *E. coli* technologií rekombinantní DNA

² Adsorbováno na hydroxid hlinitý (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen), NadA (Neisserial adhesin A), fHbp (factor H binding protein)

Dalšími složkami jsou:

chlorid sodný, histidin, sacharóza a voda na injekci (podrobnější informace o sodíku a latexu naleznete v bodě 2).

Jak vakcína Bexsero vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína Bexsero se dodává ve formě injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) se zátkou pístu (bromobutylová guma typu I) a s ochranným krytem špičky (guma typu I nebo typu II) s jehlami nebo bez nich.

Velikosti balení po 1 nebo 10 injekčních stříkačkách.
Suspenze je bílá opalescentní tekutina.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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 04 59 21 81 11

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

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
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Při uchování předplněných injekčních stříkaček obsahujících suspenzi mohou být pozorovány jemné bělavé usazeniny.

Před použitím předplněnou injekční stříkačku dobře protřepejte, aby vznikla homogenní suspenze.

Vakcínu je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat a ujistit se, že se v ní nenachází žádné částice a že nedošlo k jejímu zbarvení. Pokud si všimnete jakýchkoli cizích částic a/nebo změny fyzikálních vlastností, vakcínu nepodávejte. Jestliže balení obsahuje dvě jehly různé délky, vyberte vhodnou jehlu zaručující intramuskulární podání.

Chraňte před mrazem.

Vakcína Bexsero se nesmí mísit v jedné injekční stříkačce s jinými vakcínami.

Pokud by bylo třeba zároveň podat i jiné vakcíny, podejte je do různých míst.

Postupujte opatrně, abyste vakcínu podali pouze intramuskulárně.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.