

**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:

Rekombinantní fúzní protein NHBA bakterie <i>Neisseria meningitidis</i> skupiny B <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogramů
Rekombinantní protein NadA bakterie <i>Neisseria meningitidis</i> skupiny B <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogramů
Rekombinantní fúzní protein fHbp bakterie <i>Neisseria meningitidis</i> skupiny B <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogramů
Vnější membránové vesikuly (OMV) bakterie <i>Neisseria meningitidis</i> skupiny B kmene NZ98/254 měřené jako množství celkové bílkoviny obsahující PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 mikrogramů

<sup>1</sup> Produkováno v buňkách bakterie *E. coli* technologií rekombinantní DNA

<sup>2</sup> Adsorbováno na hydroxidu hlinitém (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> 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

Přípravek Bexsero je indikován 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 primárními dávkami	Booster
<b>Kojenci, 2 až 5 měsíců</b>	Tři dávky po 0,5 ml, s první dávkou podanou ve 2 měsících věku <sup>a</sup>	Minimálně 1 měsíc	Ano, jedna dávka mezi 12 a 15 měsíci <sup>b,c</sup>
<b>Neočkovaní kojenci, 6 až 11 měsíců</b>	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 <sup>c</sup>
<b>Neočkované děti, 12 až 23 měsíců</b>	Dvě dávky po 0,5 ml	Minimálně 2 měsíce	Ano, jedna dávka s prodlevou 12 až 23 měsíců mezi primární sérií a booster dávkou <sup>c</sup>
<b>Děti, 2 roky až 10 let</b>	Dvě dávky po 0,5 ml	Minimálně 2 měsíce	Potřeba booster dávky nebyla stanovena <sup>d</sup>
<b>Dospívající (starší 11 let) a dospělí*</b>	Dvě dávky po 0,5 ml	Minimálně 1 měsíc	Potřeba booster dávky nebyla stanovena <sup>d</sup>

<sup>a</sup> První dávka se má podat ve 2 měsících věku. Bezpečnost a účinnost vakcíny Bexsero u kojenců mladších než 8 týdnů nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

<sup>b</sup> V případě prodloužení by neměl být booster podán později než do 24. měsíce.

<sup>c</sup> Viz bod 5.1. Nutnost podání dalších booster dávek a jejich načasování nebyla dosud stanovena.

<sup>d</sup> Viz bod 5.1.

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

### Způsob podání

Vakcína se podává hlubokou intramuskulární injekcí, ideálně v anterolaterálním směru do stehna u kojenců nebo do oblasti m. deltoideus horní části ramene u starších subjektů.

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

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

Návod k použití této vakcíny 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 je podání přípravku Bexsero vhodné odložit u subjektů s akutním závažným febrilním onemocněním. Kvůli přítomnosti menší infekce jako např. rýmy však není nutné vakcinaci odložit.

Nepodávejte intravaskulárně.

Podobně 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 související úzkostné reakce, včetně vazovagálních reakcí (synkopy), hyperventilace nebo související stresové reakce 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. Tuto vakcínu není vhodné podávat jedincům s trombocytopenií nebo s poruchami srážlivosti krve, které by představovaly kontraindikaci intramuskulární injekce, pokud potenciální přínos jednoznačně nepřevyšuje riziko podání.

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

Podobně jako u mnohých jiných vakcín si musí být zdravotnický pracovník vědom faktu, že u kojenců a dětí (mladších 2 let) může po vakcinaci dojít ke zvýšení 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) je vhodné zahájit antipyretickou léčbu dle místních doporučení.

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Bexsero u subjektů s narušenou schopností imunitní odpovědi. U jedinců se sníženou imunitou nemusí vakcinace vést ke správné odpovědi a tvorbě ochranných protilátek.

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Bexsero u subjektů starších 50 let ani u pacientů s chronickými zdravotními problémy.

Při podávání dávek primární imunizace výrazně nedonošeným novorozencům (narozeným v  $\leq 28$ . gestačním týdnem) a hlavně u subjektů s nezralostí respiračního systému v anamnéze je nutné zvážit potenciální riziko apnoe a potřebu respirační monitorace po dobu 48–72 hodin. Jelikož je přínos vakcinace v této skupině kojenců vysoký, očkování by se nemělo zamítat ani odkládat.

Víčko špičky stříkačky může obsahovat přírodní gumový latex. I když je riziko vzniku alergických reakcí velice malé, lékaři by měli před podáním této vakcíny pacientům s hypersenzitivitou na latex v anamnéze zvážit poměr prospěchu 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 přípravku Bexsero u osob citlivých na kanamycin nebyla hodnocena.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### Použití s jinými vakcínami

Přípravek Bexsero lze podávat současně s následujícími vakcinačními antigeny ve formě monovalentních i kombinovaných vakcín: difterie, tetanus, acellulární pertuse, *Haemophilus influenzae* typu b, inaktivovaná poliomyelitida, hepatitida B, heptavalentní pneumokoková konjugovaná vakcína, spalničky, příušnice, zarděnky a varicella.

Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi společně podávaných běžných vakcín nebyly ovlivněny současným podáním přípravku Bexsero. Tento údaj se zakládá na faktu, že protilátkové odpovědi na samostatně podané běžné vakcíny nebyly nižší. Studie uvádějí nekonzistentní výsledky 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 neprokazují 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 přípravku Bexsero, lze zvážit možnost očkování v jiném termínu. Profylaktické použití paracetamolu snižuje výskyt

a závažnost horečky, neovlivňuje však imunogenicitu přípravku Bexsero ani běžných vakcín. Účinek jiných antipyretik než paracetamolu na imunitní odpověď nebyl studován.

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

Při současném podání s jinými vakcínami musí být přípravek Bexsero podán do jiného místa injekce (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 na samicích králíka, kterým byl přípravek Bexsero podán přibližně v 10násobku ekvivalentu lidské dávky (na základě tělesné hmotnosti), nebyly zjištěny žádné důkazy toxicity pro matku či plod, ani žádné účinky na těhotenství, chování matky, 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 prospěchu a rizika.

Na vakcinovaných samicích králíka s mláďaty ani na jejich potomstvu nebyly až do 29. dne kojení pozorovány žádné nežádoucí účinky. Přípravek Bexsero byl 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 fertilitě u lidí.

Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky na fertilitu zvířat.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek 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 přípravku Bexsero byla hodnocena ve 14 studiích, včetně 10 randomizovaných kontrolovaných klinických studií se 8 776 subjekty (ve věku od 2 měsíců), kterým byla podána alespoň jedna dávka přípravku Bexsero. Z příjemců přípravku Bexsero bylo 5 849 kojenců a dětí (mladších 2 let), 250 dětí (od 2 do 10 let) 2 677 dospívajících a dospělých. 3 285 subjektů ze skupiny kojenců, kterým byla podána primární série přípravku Bexsero, dostalo v druhém roce života booster dávku.

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

U dospívajících a dospělých byly nejčastěji pozorované místní a systémové nežádoucí účinky bolest v místě injekce, malátnost a bolest hlavy.

S následujícími dávkami vakcinační série 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 přípravku Bexsero po jeho 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 metabolismu a výživy

Velmi časté: poruchy příjmu potravy

##### Poruchy imunitního systému

Není známo: alergické reakce (včetně anafylaktických reakcí)

##### Poruchy nervového systému

Velmi časté: ospalost, neobvyklý pláč

Méně časté: záchvaty (včetně febrilních záchvatů)

##### 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 tkáně

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

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: horečka ( $\geq 38$  °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 ( $\geq 40$  °C)

Není známo: puchýře v místě injekce nebo v jeho okolí

## **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: nevolnost

### 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: puchýře v místě injekce nebo v jeho okolí

### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté: myalgie, artralgie

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

### Imunogenicita

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 založeného na lidském séru jako zdroji 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. Imunogenicita byla hodnocena u kojenců, dětí, dospívajících a dospělých.

### Imunogenicita u kojenců a dětí

Ve studiích na kojencích byly účastníkům podány tři dávky přípravku Bexsero, a to buď ve věku 2, 4 a 6 měsíců, nebo 2, 3 a 4 měsíce; 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). Imunogenicita 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).

### Imunogenicita u kojenců ve věku 2 až 6 měsíců

V tabulce 2 jsou shrnuty výsledky hodnocení imunogenicity jeden měsíc po třech dávkách přípravku 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 plánech přípravku Bexsero. Baktericidní odpovědi proti antigenu NHBA byly také vysoké u kojenců vakcinovaných v plánu 2, 4, 6 měsíců, tento antigen se však zdál méně imunogenní v plánu 2, 3, 4 měsíce. Klinické důsledky snížené imunogenicity antigenu NHBA v tomto plánu nejsou známy.

**Tabulka 2. Sérové baktericidní protilátkové odpovědi 1 měsíc po třetí dávce přípravku 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)



Antigen		Studie V72P13 2, 4, 6 měsíců	Studie V72P12 2, 3, 4 měsíce	Studie V72P16 2, 3, 4 měsíce
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 subjektů, které dosáhly hSBA  $\geq$  1: 5.

\*\* GMT = geometrický střední titr.

V tabulce 3 jsou shrnuty údaje o přetrvávání baktericidních protilátek 8 měsíců po vakcinaci přípravkem Bexsero ve věku 2, 3 a 4 měsíce a 6 měsíců po vakcinaci přípravkem Bexsero ve věku 2, 4 a 6 měsíců (doba před podáním booster dávky) a údaje po čtvrté dávce (booster) přípravku Bexsero, podané ve věku 12 měsíců. V této tabulce naleznete také údaje o přetrvání imunitní odpovědi jeden rok po booster dávce. Potřeba dalších booster dávek k udržení dlouhodobější ochranné imunity nebyla určena.

**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) 1558 (1262-1923)	N = 421 100% (99-100) 1465 (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)

Antigen		2, 3, 4, 12 měsíců	2, 4, 6, 12 měsíců
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 přetrvání baktericidních protilátek 8 měsíců po vakcinaci přípravkem Bexsero ve věku 2, 3 a 4 měsíců a 6 měsíců po vakcinaci přípravkem Bexsero ve věku 2, 4 a 6 měsíců.

\*\* % séropozitivních = procentuální poměr subjektů, které dosáhly hSBA  $\geq$  1: 5.

\*\*\* GMT = geometrický střední titr.

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

Imunogenicitu 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 věku 13. a 15. měsíci.

**Tabulka 4. Sérové baktericidní protilátkové odpovědi po vakcinaci přípravkem 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)	-	N = 65 38% (27-51)	-
	hSBA GMT (95% CI)	-	3,7 (2,15-6,35)	-

\* % séropozitivních = procentuální poměr subjektů, 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 přípravkem Bexsero ve věku 40 až 44 měsíců ve dvou extenzních studiích (N = 36 respektive N = 29–31) bylo pozorováno zvýšení titrů hSBA čtyř referenčních antigenů. Procentuální poměry séropozitivních subjektů byly 100 % pro fHbp a NadA; 94 % a 90 % pro PorA P1.4; 89 % a 72 % pro NHBA.

#### Imunogenicitu u dospívajících (starších 11 let) a dospělých

Dospívajícím byly podány dvě dávky přípravku Bexsero jeden, dva nebo šest měsíců od sebe. Údaje z této studie jsou shrnuty v tabulkách 5 a 6. Ve studiích na dospělých subjektech byly údaje též získány po podání dvou dávek přípravku Bexsero jeden nebo dva měsíce od sebe (viz tabulka 5).

Vakcinační plány dvou dávek podávaných jeden nebo dva měsíce od sebe vedly u dospělých i dospívajících k podobným imunitním odpovědím. Podobné odpovědi byly také pozorovány u dospívajících, kterým byly podány dvě dávky přípravku Bexsero šest měsíců od sebe.

**Tabulka 5. Sérové baktericidní protilátkové odpovědi u dospívajících nebo dospělých jeden měsíc po dvou dávkách přípravku Bexsero podaných dle různých dvoudávkových plánů a přetrávání baktericidních protilátek 18 až 23 měsíců po druhé dávce**

Antigen		Dospívající			Dospělí	
		0, 1 měsíc	0, 2 měsíce	0, 6 měsíců	0, 1 měsíc	0, 2 měsíce
fHbp	1 měsíc po 2. dávce	N=638	N=319	N=86	N=28	N=46
	% séropozitivních* (95% CI)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)	100 (75-133)	93 (71-121)
	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	N=28	N=46
	% séropozitivních (95% CI)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (95% CI)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)	566 (338-948)	144 (108-193)
	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	N=28	N=46
	% séropozitivních (95% CI)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (95% CI)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)	47 (30-75)	32 (21-48)
	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)	–	–

Antigen		Dospívající			Dospělí	
		0, 1 měsíc	0, 2 měsíce	0, 6 měsíců	0, 1 měsíc	0, 2 měsíce
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 subjektů, kteří dosáhli hSBA  $\geq$  1: 4.

\*\* GMT = geometrický střední titr.

Ve studii na dospívajících byly baktericidní odpovědi po dvou dávkách přípravku 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 subjektů s minimálně 4násobným zvýšením titru hSBA ve srovnání se základní hodnotou jeden měsíc po druhé dávce přípravku Bexsero jsou shrnuty v tabulce 6. Po vakcinaci přípravkem Bexsero bylo vysoké procento subjektů séropozitivní 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 přípravku Bexsero podaných dle různých dvoudávkových plánů – rozděleno do skupin dle titrů před vakcinací**

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

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

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem 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**

2 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 typu I) se zátkou pístu (bromobutylová guma typu I) a s ochranným víčkem špičky (guma typu I nebo typu II) s jehlou nebo bez ní.

Velikosti balení po 1 nebo 10 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 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.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Vaccines and Diagnostics 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

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

DD/MM/RRRR

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