

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 classis B NHBA proteinum fusium ^{1,2,3}	50 mikrogramů
Neisseriae meningitidis classis B NadA proteinum ^{1,2,3}	50 mikrogramů
Neisseriae meningitidis classis B fHbp proteinum fusium ^{1,2,3}	50 mikrogramů
Neisseriae meningitidis classis B (stirpe NZ98/254) membranae externae 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 (Neisserial Heparin Binding Antigen), NadA (*Neisseria* 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

Věk v době první dávky	Primární imunizace	Prodlevy mezi dávkami u primární imunizace	Posilovací dávka
Kojenci, 2 až 5 měsíců^a	Tři dávky po 0,5 ml	Minimálně 1 měsíc	Ano, jedna dávka mezi 12 a 15 měsíci věku s prodlevou nejméně 6 měsíců mezi primární sérií a posilovací dávkou ^{b, c}
	Dvě dávky po 0,5 ml	Minimálně 2 měsíce	
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 posilovací dávkou ^c
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 posilovací dávkou ^c
Děti, 2 roky až 10 let	Dvě dávky po 0,5 ml	Minimálně 1 měsíc	U jedinců, kteří jsou vystaveni setrvalému riziku expozice meningokokovému onemocnění, má být zvaženo podání posilovací dávky dle oficiálních doporučení ^d
Dospívající (od 11 let) a dospělí*			

^a První dávka se má podat nejdříve 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 posilovací dávka podána později než ve 24 měsících věku.

^c Viz bod 5.1. Nutnost podání dalších posilovacích 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 nepřevyšuje 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 imunosupresivní léčby, genetické poruchy nebo jiných příčin, mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci.

Údaje o imunogenitě jsou k dispozici u jedinců s deficitem komplementu, asplenií nebo s poruchou funkce sleziny (viz bod 5.1).

U jedinců s dědičnými deficiencemi komplementu (např. deficienze C3 nebo C5) a u jedinců podstupujících léčbu inhibující aktivaci terminálního komplementu (např. ekulizumabem) přetrvává zvýšené riziko invazivního onemocnění způsobeného *Neisseria meningitidis* skupiny B i v případě, že u nich dojde po očkování vakcínou Bexsero k tvorbě protilátek.

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.

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

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 konjugovanou vakcínou proti meningokokům skupin A, C, W, Y.

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 byly non-inferiorní k 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 imunogenitu 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 samic 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 v 17 studiích, včetně 10 randomizovaných kontrolovaných klinických studií u 10 565 jedinců (ve věku od 2 měsíců), kterým byla podána alespoň jedna dávka vakcíny Bexsero. Z příjemců vakcíny Bexsero bylo 6 837 kojenců a dětí (mladších 2 let), 1 051 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 posilovací dávku.

V průběhu klinických studií u kojenců a dětí (mladších 2 let) byly nejčastějšími pozorovanými místními a systémovými nežádoucími účinky citlivost a erytém v místě injekce, horečka a podrážděnost.

V klinických studiích u kojenců očkovaných ve 2., 4. a 6. měsíci byla horečka ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) 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 očkovaných 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 posilovací 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:	($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Vzácné:	($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
Velmi vzácné:	($< 1/10\ 000$)
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 krve a lymfatického systému

Není známo: lymfadenopatie

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, meningeální dráždění (Známky meningeálního dráždění, jako jsou ztuhlost krku nebo fotofobie, byly sporadicky hlášeny krátce po vakcinaci. Tyto symptomy byly mírného a přechodného charakteru.).

Cévní poruchy

Méně časté: bledost (vzácné po posilovací dávce).

Vzácné: Kawasakiho syndrom.

Gastrointestinální poruchy

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně

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

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

Méně časté: ekzém.

Vzácné: kopřivka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté: artralgie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: horečka ($\geq 38^\circ\text{C}$), 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 ($\geq 40^\circ\text{C}$).

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 (od 11 let) a dospělí

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: lymfadenopatie

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, meningeální dráždění (známky meningeálního dráždění, jako jsou ztuhlost šíje nebo fotofobie, byly sporadicky hlášeny krátce po vakcinaci. Tyto symptomy byly mírného a přechodného charakteru).

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Není známo: vyrážka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

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% CI: 63 - 90) z přibližně 1 000 kmenů bylo potenciálně vnímavých k protilátkám indukovaným 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 Imunogenita). Účinnost a dopad vakcíny byly prokázány v reálném prostředí.

Dopad vakcinace na výskyt onemocnění

Ve Velké Británii byl v září 2015 přípravek Bexsero zařazen do národního imunizačního programu (NIP) za použití dvoudávkového schématu u kojenců (ve věku 2 a 4 měsíců), následovaného posilovací dávkou (ve věku 12 měsíců). V této souvislosti Public Health England provedla 3letou observační studii na národní úrovni pokrývající celou kohortu narozených dětí.

Po třech letech tohoto programu bylo pozorováno statisticky významné snížení o 75 % [Poměr výskytu 0,25 (95% CI: 0,19; 0,36)] případů IMO způsobených *Neisseria meningitidis* skupiny B u kojenců majících nárok na vakcinaci, bez ohledu na vakcinační status nebo předpokládané pokrytí meningokokových kmenů skupiny B.

V Jižní Austrálii byly podány dvě dávky vakcíny Bexsero více než 30 000 studentů ve věku 16 až 19 let (z 91 % ze středních škol) s prodlevou mezi dávkami od jednoho do tří měsíců. V analýze přerušovaných časových řad bylo během 2letého sledování (červenec 2017 – červen 2019) pozorováno statisticky významné snížení případů IMO způsobených *Neisseria meningitidis* skupiny B o 71 % (95% CI: 15 - 90).

Imunogenita

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 imunogenity proběhla jako randomizované kontrolované multicentrické klinické studie. Imunogenita byla hodnocena u kojenců, dětí, dospívajících a dospělých.

Imunogenita 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; posilovací 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 posilovací dávky (viz tabulka 3). V rozšířené studii bylo jeden rok po posilovací dávce hodnoceno přetrvávání imunitní odpovědi (viz tabulka 3). Imunogenita po dvou nebo třech dávkách následovaných posilovací dávkou byla hodnocena u kojenců ve věku 2 až 5 měsíců v jiné klinické studii. Imunogenita 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).

Děti, které předtím vakcinaci nepodstoupily, také dostaly dvě dávky ve druhém roce života. Přetrvávání protilátek se měřilo jeden rok po druhé dávce (viz tabulka 4).

Imunogenita u kojenců ve věku 2 až 5 měsíců

Třídávkové primární série následované posilovací dávkou

V tabulce 2 jsou shrnuty výsledky hodnocení imunogenity 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 imunogenity antigenu NHBA v tomto schématu nejsou známy.

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 titer.

V tabulce 3 jsou shrnuty údaje o 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 (doba před podáním posilovací dávky) a údaje po čtvrté dávce (posilovací) vakcíny Bexsero podané ve věku 12 měsíců. V této tabulce naleznete také údaje o přetrvání imunitní odpovědi jeden rok po posilovací dávce.

Tabulka 3. Sérové baktericidní protilátkové odpovědi po posilovací dávce podané ve věku 12 měsíců 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 posilovací dávce

Antigen		2, 3, 4, 12 měsíců	2, 4, 6, 12 měsíců
fHbp	Před posilovací 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 posilovací 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 posilovací dávce % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	n = 299 62 % (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	Před posilovací 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 posilovací dávce % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	n = 84 100 % (96-100) 1 558 (1 262-1 923)	n = 421 100 % (99-100) 1 465 (1 350-1 590)
	12 měsíců po posilovací dávce % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	n = 298 97 % (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	Před posilovací 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 posilovací 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 posilovací dávce % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	n = 300 17 % (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	Před posilovací 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 posilovací 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 posilovací dávce % séropozitivních (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	n = 291 36 % (31-42) 3,35 (2,88-3,9)

* Doba před posilovací 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 posilovací dávky jako kojenci, byl pozorován pokles titerů 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 posilovacích dávek k udržení dlouhodobější ochranné imunity nebyly stanoveny.

Dvoudávkové primární série následované posilovací dávkou

Imunogenita po dvou primárních dávkách (ve věku 3 a půl a 5 měsíců) nebo po třech primárních dávkách (ve věku 2 a půl, 3 a půl a 5 měsíců) vakcíny Bexsero následovaných posilovací dávkou byla u kojenců, u nichž byla vakcinace zahájena ve věku mezi 2 a 5 měsíci, hodnocena v dodatečné klinické studii fáze 3. Podíly séropozitivních jedinců (tj. dosahujících hSBA nejméně 1 : 4) se jeden měsíc po druhé dávce pohybovaly v rozmezí 44 % až 100 % a jeden měsíc po třetí dávce v rozmezí 55 % až 100 %. Jeden měsíc po podání posilovací dávky podané 6 měsíců po poslední dávce se podíly séropozitivních jedinců pohybovaly v rozmezí 87 % až 100 % v případě dvoudávkového schématu a v rozmezí 83 % až 100 % v případě třídávkového schématu.

Přetrvávání protilátek bylo hodnoceno v rozšířené studii u dětí ve věku 3 až 4 roky. Dva až tři roky po předchozím očkování byly podíly séropozitivních jedinců srovnatelné po předchozím očkování dvěma dávkami následovanými posilovací dávkou (rozmezí 35 % až 91 %), nebo třemi dávkami následovanými posilovací dávkou (rozmezí 36 % až 84 %). Ve stejné studii svědčila odpověď na dodatečnou dávku podanou 2 až 3 roky po posilovací dávce o imunologické paměti prokázané robustní protilátkovou odpovědí na všechny antigeny vakcíny Bexsero, pohybující se v rozmezí 81 % až 100 % a 70 % až 99 %. Tato pozorování jsou konzistentní s odpovídajícím základním očkováním u kojenců jak v dvoudávkovém, tak i v třídávkovém schématu následovaném posilovací dávkou vakcíny Bexsero.

Imunogenita u kojenců ve věku 6 až 11 měsíců a dětí ve věku 12 až 23 měsíců

Imunogenita po dvou dávkách podaných s odstupem 2 měsíců u dětí ve věku 6 až 23 měsíců byla zdokumentována ve dvou studiích, jejichž výsledky jsou shrnuty v tabulce 4. Sérologická odpověď a hSBA GMT proti všem vakcinačním antigenům byly po dvoudávkových sériích u kojenců ve věku 6 - 8 měsíců a dětí ve věku 13 – 15 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 nebo 13 a 15 měsíců spolu s přetrváváním baktericidních protilátek jeden rok po dvou dávkách ve věku 13 a 15 měsíců

Antigen		Věkové rozmezí	
		Věk 6 až 11 měsíců	Věk 12 až 23 měsíců
		Věk v době vakcinace	
		6, 8 měsíců	13, 15 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)
	<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)
	<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)
	<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)
	<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 věkové skupině od 12 do 23 měsíců.

** GMT = geometrický střední titr.

Imunogenita u dětí ve věku 2 až 10 let

Imunogenita po dvou dávkách vakcíny Bexsero podaných s odstupem jednoho nebo dvou měsíců u dětí ve věku 2 až 10 let byla hodnocena v úvodní klinické studii fáze 3 a v následné studii. V úvodní studii, jejíž výsledky jsou shrnuty v tabulce 5, dostali zúčastnění jedinci dvě dávky vakcíny Bexsero s odstupem dvou měsíců. Podíly sérologických odpovědí a hSBA GMT proti každému antigenu obsaženému ve vakcíně byly u dětí po dvoudávkovém schématu vysoké (tabulka 5).

Tabulka 5. Sérové baktericidní protilátkové odpovědi 1 měsíc po druhé dávce vakcíny Bexsero podané dětem ve věku 2 – 10 let ve schématu 0, 2 měsíce

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

* % séropozitivních = procentuální poměr jedinců, kteří dosáhli hSBA $\geq 1 : 4$ (proti antigenům fHbp, NadA, PorA P1.4 referenčních kmenů) a hSBA $\geq 1 : 5$ (proti antigenu NHBA referenčního kmene).

** GMT = geometrický střední titr.

V následné studii, ve které byly neočkovaným dětem, podávány dvě dávky vakcíny Bexsero s odstupem jednoho měsíce, byl jeden měsíc po druhé dávce séropozitivní vysoký podíl jedinců. Zároveň byla hodnocena časná imunitní odpověď po první dávce. Podíly séropozitivních jedinců (tj. jedinců, kteří dosáhli hSBA nejméně 1 : 4) se napříč jednotlivými kmeny pohybovaly v rozmezí 46 % až 95 % jeden měsíc po první dávce a 69 % až 100 % jeden měsíc po druhé dávce (tabulka 6).

Tabulka 6. Sérové baktericidní protilátkové odpovědi 1 měsíc po druhé dávce vakcíny Bexsero podané dětem ve věku 2 – 10 let ve schématu 0, 1 měsíc

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

* % séropozitivních = procentuální poměr jedinců, kteří dosáhli hSBA $\geq 1 : 4$ (proti antigenům fHbp, NadA, PorA P1.4 referenčních kmenů) a hSBA $\geq 1 : 5$ (proti antigenu NHBA referenčního kmene).

** GMT = geometrický střední titr.

Ve stejné následné studii bylo u dětí, které obdržely dvoudávkovou primární sérii ve věku 2 – 5 let nebo ve věku 6 – 10 let, rovněž hodnoceno přetrvávání protilátek a odpověď na posilovací dávku. Po 24 – 36 měsících se podíl séropozitivních jedinců (tj. těch, kteří dosáhli hSBA nejméně 1 : 4) snížil a pohyboval se napříč kmeny v rozmezí 21 % až 74 % u dětí ve věku 4 – 7 let a v rozmezí 47 % až 86 % u dětí ve věku 8 – 12 let. Odpověď na posilovací dávku podanou 24 – 36 měsíců po primární sérii svědčila o imunologické paměti, neboť podíl séropozitivních jedinců se pohyboval napříč kmeny v rozmezí 93 % až 100 % u dětí ve věku 4 – 7 let a v rozmezí 96 % až 100 % u dětí ve věku 8 – 12 let.

Imunogenita 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 7 a 8.

Ve studiích u dospělých jedinců byly údaje získány po podání dvou dávek vakcíny Bexsero, interval mezi dávkami byl jeden nebo dva měsíce (viz tabulka 9).

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 7. 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 (675-1 147)
	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 8. Po vakcinaci vakcínou Bexsero bylo vysoké procento jedinců séropozitivních a dosáhlo 4násobného zvýšení títů hSBA nezávisle na stavu před vakcinací.

Tabulka 8. Procentuální poměr dospívajících se sérologickou odpovědí a minimálně 4násobným zvýšením baktericidních titerů jeden měsíc po dvou dávkách vakcíny Bexsero podaných dle různých dvoudávkových schémat – rozděleno do skupin dle titerů 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.

Údaje o přetrvávání protilátek pro studii u dospívajících byly získány v následné studii fáze 3. Po přibližně 7,5 letech po dvoudávkové primární sérii se podíl jedinců s hSBA ≥ 1 : 4 snížil a pohyboval se napříč kmeny v rozmezí 29 % až 84 %. Odpověď na posilovací dávku podanou 7,5 let po primární sérii svědčila o imunologické paměti, neboť podíl jedinců, kteří dosáhli hSBA ≥ 1 : 4, se pohyboval v rozmezí 93 % až 100 %.

Stejná studie rovněž hodnotila údaje o přetrvávání protilátek z dodatečné studie fáze 3 u dospívajících. Přibližně 4 roky po dvoudávkové primární sérii se podíl jedinců s hSBA ≥ 1 : 5 obecně snížil z rozmezí 68 % až 100 % napříč kmeny po druhé dávce na rozmezí 9 % až 84 % napříč kmeny. Odpověď na posilovací dávku podanou 4 roky po primární sérii svědčila o imunologické paměti, neboť podíl jedinců s hSBA ≥ 1 : 5 se pohyboval v rozmezí 92 % až 100 %.

Tabulka 9. 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.

Imunogenita 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 dvouměsíčním 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.

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 pro 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

4 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 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

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: 18. září 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

15/09/2022

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