

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bexsero injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa  
B-ryhmän meningokokkirokote (rDNA, nelikomponenttinen, adsorboitunut)

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

Rekombinanttia B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin NHBA-fuusioproteiinia <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogrammaa
Rekombinanttia B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin NadA-proteiinia <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogrammaa
Rekombinanttia B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin fHbp-fuusioproteiinia <sup>1,2,3</sup>	50 mikrogrammaa
B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -kannan NZ98/254 ulkokalvovesikkeleitä (OMV) PorA P1.4:ä sisältävänä kokonaisproteiinimääränä mitattuna <sup>2</sup>	25 mikrogrammaa

<sup>1</sup> tuotettu *E. coli* -soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla

<sup>2</sup> adsorboitu alumiinihydroksidiin (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.  
Valkoinen opalisoiva nestemäinen suspensio.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Bexsero on tarkoitettu 2 kuukauden iästä lähtien aktiiviseen immunisaatioon B-ryhmän *Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttamaa invasiivista meningokokkisairautta vastaan. Invasiivisen sairauden vaikutus eri ikäryhmiin sekä antigeeniepidemiologian vaihtelevuus B-ryhmän kantojen osalta eri maantieteellisillä alueilla on otettava huomioon rokotetta annettaessa. Ks. kohdasta 5.1 lisätietoja suojasta tiettyjä B-ryhmän kantoja vastaan. Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

**Taulukko 1. Yhteenveto annostuksesta**

Ikäryhmä	Perusimmuni saatio	Perusrokotusannoste n antoväli	Tehoste
<b>2–5 kuukauden ikäiset vauvat</b>	Kolme 0,5 ml:n annosta, joista ensimmäinen annos annetaan 2 kuu kauden iässä <sup>a</sup>	Ei alle 1 kuukausi	Kyllä, 1 annos 12–23 kuukau den iässä <sup>b</sup>
<b>Aiemmin rokottamattomat 6–11 ku ukauden ikäiset vauvat</b>	Kaksi 0,5 ml:n annosta	Ei alle 2 kuukautta	Kyllä, 1 annos 2. elinvuotena siten, että perusrokotussarjan ja tehosteannoksen antoväli on vähintään 2 kuukautta <sup>b</sup>
<b>Aiemmin rokottamattomat 12–23 k uukauden ikäiset lapset</b>	Kaksi 0,5 ml:n annosta	Ei alle 2 kuukautta	Kyllä, 1 annos siten, että perusrokotussarjan ja tehosteannoksen antoväli on 12–23 kuukautta <sup>b</sup>
<b>2–10 vuoden ikäiset lapset</b>	Kaksi 0,5 ml:n annosta	Ei alle 2 kuukautta	Tarvetta ei ole varmistettu <sup>c</sup>
<b>Nuoret (≥11-vuotiaat) ja aikuiset*</b>	Kaksi 0,5 ml:n annosta	Ei alle 1 kuukausi	Tarvetta ei ole varmistettu <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ensimmäinen annos annetaan 2 kuukauden iässä. Bexsero-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 8 viikon ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

<sup>b</sup> ks. kohta 5.1. Lisäksi annettavien tehosteannosten tarvetta ja ajankohtaa ei ole vielä varmistettu.

<sup>c</sup> ks. kohta 5.1.

\* Yli 50-vuotiaista aikuisista ei ole tietoja.

### Antotapa

Rokote annetaan syväinä injektiona lihakseen, mieluiten vauvan reiden etu-sivuosaan tai vanhempien potilaiden hartialihaksen alueelle.

Jos samaan aikaan annetaan useampi kuin yksi rokote, ne on annettava eri antokohtiin.

Rokotetta ei saa injisoida laskimoon, ihon alle eikä ihon sisään eikä sitä saa sekoittaa samaan ruiskuun muiden rokotteiden kanssa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteiden käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

## 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bexsero-rokotteiden antamista on muiden rokotteiden tavoin lykättävä, jos rokotettavalla on akuutti vaikea kuumesairaus. Lievä infektio, kuten vilustuminen, ei kuitenkaan ole aihe rokotuksen lykkäämiselle.

Ei saa injisoida verisuoneen.

Kuten kaikkien injisoitavien rokotteiden kohdalla, asianmukaisen lääkärinhoidon ja valvonnan on oltava viipymättä saatavilla siltä varalta, että rokotteiden antamisen jälkeen ilmaantuu anafylaktinen reaktio.

Tätä rokotetta ei saa antaa henkilöille, joilla on trombosytopenia tai jokin lihakseen annettavalle injektioon vasta-aiheen muodostava hyytymishäiriö, ellei mahdollinen hyöty ole selvästi antoon liittyvää riskiä suurempi.

Bexsero-rokotteeseen ei odoteta tarjoavan suojaa kaikkia leviäviä B-ryhmän meningokokkikantoja vastaan (ks. kohta 5.1).

Terveydenhuollon ammattilaisten on oltava tietoisia siitä, että vauvoilla ja lapsilla (alle 2-vuotiailla) voi esiintyä rokottamisen jälkeen lämmön nousua, kuten monien rokotteiden kohdalla. Kuumelääkkeiden antaminen ennaltaehkäisyä rokotuksen yhteydessä ja pian sen jälkeen voi vähentää rokotuksen jälkeisten kuumereaktioiden ilmaantuvuutta ja voimakkuutta. Vauvoille ja lapsille (alle 2-vuotiaille) on aloitettava kuumelääkitys paikallisten suositusten mukaisesti.

Bexseron käytöstä tutkimuspotilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt, ei ole tietoa. Immuunipuutteiset henkilöt eivät välttämättä saa rokotuksesta suojaavaa vasta-ainevastetta.

Bexseron käytöstä yli 50-vuotiaille tai kroonisia sairauksia sairastaville potilaille ei ole tietoa.

Jos perusimmunisaatiosarja annetaan hyvin varhain keskosena syntyneille vauvoille (syntyneet  $\leq 28$ . raskausviikolla) ja erityisesti sellaisille, joilla on aiemmin ollut hengityselinten kehittymättömyyttä, on otettava huomioon mahdollinen apneariski ja että hengitystä on seurattava 48–72 tuntia. Koska rokottamisen hyöty tälle vauvoryhmälle on suuri, rokotusta ei pidä lykätä tai jättää antamatta.

Ruiskun kärkikorkki saattaa sisältää luonnonkumilateksia. Vaikka allergisten reaktioiden kehittymisen vaara on erittäin pieni, terveydenhuollon ammattilaisten on punnittava hyöty-riskisuhdetta ennen tämän rokotteiden antamista henkilöille, joilla on aiemmin esiintynyt lateksiyliherkkyyttä.

Kanamysiiniä käytetään valmistusprosessin alkuvaiheessa ja se poistetaan valmistuksen myöhemmissä vaiheissa. Jos valmisteessa on kanamysiiniä, sen pitoisuus lopullisessa rokotteessa on alle 0,01 mikrogrammaa/annos.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Bexsero voidaan antaa samanaikaisesti seuraavien rokoteantigeenien kanssa joko monovalenttina tai yhdistelmärokotteena: kurkkumätä, jäykkäkouristus, soluton hinkuyskä, *Haemophilus influenzae* tyyppi b, inaktivoitu poliomyeliitti, hepatiitti B, heptavalentti pneumokokkikonjugaatti, tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko ja vesirokko.

Kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin, että Bexseron anto ei vaikuttanut samanaikaisesti annettujen tavanomaisten rokotteiden immuunivasteisiin. Tämä perustuu yhdenvertaisiin vasta-ainevastemääriin verrattuna tavanomaisten rokotteiden antoon yksinään. Tutkimuksissa havaittiin epäjohdonmukaisia tuloksia vasteessa inaktivoituun poliovirustyyppiin 2 ja pneumokokkikonjugaatin serotyyppiin 6B sekä pienempiä vasta-ainetittereitä hinkuyskän pertaktiinantigeeniin, mutta nämä tiedot eivät viittaa kliinisesti merkittävään yhteisvaikutukseen.

Koska kuumeeseen, antopaikan aristukseen, ruokailutottumusten muutosten ja ärtyisyyden esiintyvyys on suurempi annettaessa Bexsero yhdessä edellä mainittujen rokotteiden kanssa, rokotteiden antamista erikseen on harkittava silloin, kun se on mahdollista. Estohoitona käytetty parasetamoli vähentää kuumeeseen ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta vaikuttamatta Bexseron tai tavanomaisesti käytettävien

rokotteiden immunogeenisuuteen. Muiden kuumelääkkeiden kuin parasetamolin vaikutusta immuunivasteeseen ei ole tutkittu.

Bexseron antamista samanaikaisesti muiden kuin edellä mainittujen rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

Kun Bexsero annetaan samanaikaisesti muiden rokotteiden kanssa, se on annettava eri injektiokohtaan (ks. kohta 4.2).

#### **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Käytöstä raskauden aikana ei ole saatavissa riittävästi kliinisiä tietoja.

Mahdollista riskiä raskaana olevalle naiselle ei tunneta. Siitä huolimatta rokotetta ei pidä olla antamatta, kun on olemassa selvä meningokokki-infektiolle altistumisen vaara.

Emoon tai sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta tai vaikutuksista raskauteen, emon käyttäytymiseen, naaraan hedelmällisyyteen tai postnataaliseen kehitykseen ei saatu näyttöä tutkimuksessa, jossa naaraskaniinit saivat Bexseroa noin 10 kertaa ihmisen annosta vastaavan määrän (ruumiinpainon perusteella).

##### Imetys

Rokotteen imetyksenaikaisesta turvallisuudesta naisille ja heidän lapsilleen ei ole saatavissa tietoa. Hyöty-riskisuhde on tutkittava, ennen kuin tehdään päätös antaa rokotus imetyksen aikana.

Rokotetuilla emokaniineilla tai niiden poikasilla ei esiintynyt haittavaikutuksia 29. imetyspäivään mennessä. Bexsero oli immunogeeninen emoilla, jotka rokotettiin ennen imetystä, ja poikasissa havaittiin vasta-aineita, mutta maidon vasta-ainepitoisuuksia ei määritetty.

##### Hedelmällisyys

Ihmisestä ei ole hedelmällisyystietoja saatavilla.

Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Bexserolla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jotkut kohdassa 4.8 Haittavaikutukset mainituista vaikutuksista saattavat kuitenkin vaikuttaa tilapäisesti ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Bexseron turvallisuutta arvioitiin 8 tutkimuksessa, joista 7 oli satunnaistettuja kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Näihin tutkimuksiin osallistui 6427 tutkimushenkilöä ( $\geq 2$  kuukauden ikäisiä), jotka saivat vähintään yhden Bexsero-annoksen. Bexseroa saaneista 4843 oli vauvoja ja taaperoikäisiä ja 1584 oli nuoria ja aikuisia. Niistä tutkimushenkilöistä, jotka saivat vauvoille tarkoitetun Bexsero-perusrokotussarjan, 1630 sai tehosteannoksen toisena elinvuotena.

Kliinisissä tutkimuksissa vauvoilla ja lapsilla (alle 2-vuotiailla) yleisimmin havaittuja paikallisia ja systeemisiä haittavaikutuksia olivat aristus ja eryteema antokohdassa, kuume ja ärtyisyys.

Vauvoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa kuumetta ilmeni useammin, kun Bexsero annettiin samanaikaisesti tavanomaisten rokotteiden kanssa (jotka sisälsivät seuraavia antigenejä: pneumokokin 7-valentista konjugaattia, kurkkumätää, jäykkäkouristusta, solutonta hinkuyskää, hepatiitti B:tä, inaktivoitua poliomyeliittiä ja *Haemophilus influenzae* tyyppi b:tä) kuin silloin, kun Bexsero annettiin yksinään. Kuumelääkkeiden käyttöä ilmoitettiin useammin myös vauvoilla, jotka saivat Bexseroa ja tavanomaisia rokotteita. Kun Bexsero annettiin yksinään, kuumeen esiintymistiheys oli samankaltainen kuin tavanomaisia vauvoille tarkoitettuja rokotteita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa. Kun kuumetta esiintyi, se noudatti yleensä ennakoitavissa olevaa kaavaa. Useimmissa kuumetapauksissa kuume laski rokotusta seuraavana päivänä.

Nuorilla ja aikuisilla yleisimmin havaittuja paikallisia ja systeemisiä haittavaikutuksia olivat kipu antokohdassa, huonovointisuus ja päänsärky.

Haittavaikutusten ilmaantuvuuden tai vaikeusasteen lisääntymistä ei havaittu rokotussarjan seuraavien annosten yhteydessä.

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset (perusimmunisaation tai tehosteannoksen jälkeen), joiden katsottiin ainakin mahdollisesti liittyvän rokotamiseen, on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet ovat seuraavat:

Hyvin yleinen:	( $\geq 1/10$ )
Yleinen:	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Melko harvinainen:	( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )
Harvinainen:	( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )
Hyvin harvinainen:	( $< 1/10\ 000$ )

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### **Vauvat ja lapset (enintään 10-vuotiaat)**

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen: syömishäiriöt

#### Hermosto

Hyvin yleinen: uneliaisuus, epätavallinen itku

Melko harvinainen: kouristuskohtaukset (mukaan lukien kuume-kouristukset)

#### Verisuonisto

Melko harvinainen: kalpeus (harvinaista tehosterokotuksen jälkeen)

Harvinainen: Kawasakin tauti

#### Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: ripuli, oksentelu (melko harvinainen tehosterokotuksen jälkeen)

#### Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen: ihottuma (melko harvinainen tehosterokotuksen jälkeen)

Melko harvinainen: ekseema, urtikaria

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: kuume ( $\geq 38$  °C), antopaikan aristus (mukaan lukien vaikea antopaikan aristus, joksi määriteltiin itku kyseistä raajaa liikuttaessa), antopaikan eryteema, antopaikan turvotus, antopaikan induraatio, ärtyisyys

Melko harvinainen: kuume ( $\geq 40$  °C)

## **Nuoret (vähintään 11-vuotiaat) ja aikuiset**

### Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky

### Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: pahoinvointi

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: antopaikan kipu (mukaan lukien vaikea antopaikan kipu, joksi määriteltiin kyvyttömyys suoriutua normaaleista päivittäisistä toimista), antopaikan turvotus, antopaikan induraatio, antopaikan eryteema, huonovointisuus

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleinen: lihaskipu, nivelkipu

## **4.9 Yliannostus**

Kokemukset yliannostuksista ovat niukkoja. Yliannostustapauksissa suositellaan elintoimintojen seurantaa ja mahdollista oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: meningokokkrokotteet, ATC-koodi: J07AH09

#### Vaikutusmekanismi

Immunisaatio Bexserolla on tarkoitettu stimuloimaan sellaisten bakteerivasta-aineiden tuotantoa, jotka tunnistavat NHBA-, NadA-, fHbp- ja PorA P1.4 -rokoteantigeeni (immunodominantti antigeeni, jota esiintyy ulkokalvovesikkelikomponentissa), ja sen odotetaan suojaavan invasiiviselta meningokokkisairaudelta (IMD). Koska nämä antigeenit ilmestyvät vaihtelevasti eri kannoissa, rokotteen tuottamat vasta-aineet tappavat herkästi meningokokkibakteerit, jotka ilmentävät näitä antigeenejä riittävinä pitoisuuksina.

Meningokokkien antigeenien tyypitysjärjestelmä (Meningococcal Antigen Typing System, MATS) kehitettiin liittämään meningokokkiryhmän B eri bakteerikantojen antigeeniprofiilit kantojen tappamiseen ihmisen komplementilla (hSBA) tehtävässä seerumin bakterisidianalyyseissä.

Vuosina 2007–2008 viidessä Euroopan maassa kerätyn noin 1 000 erilaisen invasiivisen meningokokkiryhmän B isolaatin tarkastelu osoitti, että alkuperämaan mukaan 73–87 %:ssa meningokokkiryhmän B isolaateista oli sopiva rokotteen kattama MATS-antigeeniprofiili. Noin tuhannesta kannasta yhteensä 78 % (95 %:n luottamusväli 63–90 %) oli mahdollisesti herkkiä rokotteen indusoimille vasta-aineille.

#### Kliininen teho

Bexseron tehoa ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Rokotteen teho on päätelty osoittamalla seerumin bakterisidisen vasta-ainevasteen induktio kuhunkin rokoteantigeeniin (ks. kohta Immunogeenisuus).

#### Immunogeenisuus

Seerumin bakterisidiset vasta-ainevasteet rokotteen kuhunkin antigeeniin NadA, fHbp, NHBA ja PorA P1.4 arvioitiin käyttämällä neljän meningokokkiryhmän B viitekantajoukkoa. Bakterisidiset vasta-aineet näitä kantoja vastaan mitattiin seerumin bakterisidimäärityksellä käyttämällä ihmisen

seerumia komplementin lähteenä (hSBA). Kaikista rokotusohjelmista, joissa käytettiin NHBA:n viitekantaa, ei ole tietoja saatavissa.

Useimmat primaarisista immunogeenisuustutkimuksista toteutettiin satunnaistettuina, kontrolloituina, kliinisinä monikeskustutkimuksina. Immunogeenisuus arvioitiin vauvoilla, lapsilla, nuorilla ja aikuisilla.

#### Immunogeenisuus vauvoilla ja lapsilla

Vauvoja koskevissa tutkimuksissa osallistujat saivat kolme Bexsero-annosta joko 2, 4 ja 6 tai 2, 3 ja 4 kuukauden ikäisenä sekä tehosteannoksen toisena elinvuotena heti 12 kuukauden ikäisenä. Seeruminäytteet otettiin ennen rokotusta, yksi kuukausi kolmannen rokotuksen jälkeen (ks. taulukko 2) ja yksi kuukausi tehosterokotuksen jälkeen (ks. taulukko 3). Jatkotutkimuksessa arvioitiin immuunivasteen säilymistä yksi vuosi tehosteannoksen jälkeen (ks. taulukko 3). Aiemmin rokottamattomat lapset saivat myös kaksi annosta toisena elinvuonna, ja vasta-aineiden säilyminen mitattiin yksi vuosi toisen annoksen jälkeen (ks. taulukko 4). Kahden annoksen jälkeinen immunogeenisuus on dokumentoitu myös toisessa tutkimuksessa vauvoilla, jotka olivat tutkimukseen tullessaan 6–8 kuukauden ikäisiä (ks. taulukko 4).

#### Immunogeenisuus 2–6 kuukauden ikäisillä vauvoilla

Immunogeenisuustulokset yhden kuukauden kuluttua kolmen Bexsero-annoksen jälkeen, kun annokset annettiin 2, 3, 4 ja 2, 4, 6 kuukauden ikäisille vauvoille, on esitetty taulukossa 2. Bakterisidiset vasta-ainevasteet meningokokkiviitekantoja vastaan yksi kuukausi kolmannen rokotteen jälkeen olivat korkeat fHbp-, NadA- ja PorA P1.4 -antigenejä vastaan molemmissa Bexseron rokotusohjelmissa. Bakterisidiset vasteet myös NHBA-antigeeniä vastaan olivat korkeita vauvoilla, joille annettiin rokotus 2., 4., 6. kuukauden aikataulun mukaan, mutta tämä antigeeni vaikutti olevan heikommin immunogeeninen 2., 3., 4. kuukauden aikataululla. NHBA-antigeenin tämän rokotusohjelman yhteydessä havaitun heikomman immunogeenisuuden kliiniset seuraukset eivät ole tiedossa.

**Taulukko 2. Seerumin bakterisidiset vasta-ainevasteet 1 kuukausi 2., 3., 4. tai 2., 4., 6. ikäkuukautena annetun kolmannen Bexsero-annoksen jälkeen**

Antigeeni		Tutkimus V72P13 2, 4, 6 kuukautta	Tutkimus V72P12 2, 3, 4 kuukautta	Tutkimus V72P16 2, 3, 4 kuukautta
fHbp	% seropositiivisia* (95 %:n luottamusväli)	N = 1149 100 % (99–100)	N = 273 99 % (97–100)	N = 170 100 % (98–100)
	hSBA GMT** (95 %:n luottamusväli)	91 (87–95)	82 (75–91)	101 (90–113)
NadA	% seropositiivisia (95 %:n luottamusväli)	N = 1152 100 % (99–100)	N = 275 100 % (99–100)	N = 165 99 % (97–100)
	hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	635 (606–665)	325 (292–362)	396 (348–450)



Antigeeni		Tutkimus V72P13 2, 4, 6 kuukautta	Tutkimus V72P12 2, 3, 4 kuukautta	Tutkimus V72P16 2, 3, 4 kuukautta
PorA P1.4	% seropositiivisia (95 %:n luottamusväli)	N = 1152 84 % (82–86)	N = 274 81 % (76–86)	N = 171 78 % (71–84)
	hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	14 (13–15)	11 (9,14–12)	10 (8,59–12)
NHBA	% seropositiivisia (95 %:n luottamusväli)	N = 100 84 % (75–91)	N = 112 37 % (28–46)	N = 35 43 % (26–61)
	hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	16 (13–21)	3,24 (2,49–4,21)	3,29 (1,85–5,83)

\* % seropositiivisia = niiden tutkimushenkilöiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat hSBA-titterin  $\geq 1:5$ .

\*\* GMT = titterin geometrinen keskiarvo.

Tiedot bakterisidisten vasta-aineiden säilymisestä 8 kuukautta 2., 3. ja 4. ikäkuukautena annetun Bexsero-rokotuksen jälkeen ja 6 kuukautta 2., 4. ja 6. ikäkuukautena annetun Bexsero-rokotuksen jälkeen (tehosteannosta edeltävä ajankohta) sekä tehostetiedot 12. ikäkuukautena annetun neljännen Bexsero-annoksen jälkeen on esitetty taulukossa 3. Immuunivasteen säilyminen yksi vuosi tehosteannoksen jälkeen on esitetty myös taulukossa 3. Lisätehosteannoksen tarvetta suojaavan immunitetin säilymiseksi pidempään ei ole varmistettu.

**Taulukko 3. Seerumin bakterisidiset vasta-ainevasteet, kun tehosteannos annettiin 12 kuukautta 2., 3. ja 4. tai 2., 4. ja 6. elinkuukautena annetun peruserokotussarjan jälkeen, sekä bakterisidisen vasta-aineen säilyminen yksi vuosi tehosteannoksen jälkeen**

Antigeeni		2, 3, 4, 12 kuukautta	2, 4, 6, 12 kuukautta
fHbp	ennen tehostetta* % seropositiivisia** (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT*** (95 %:n luottamusväli)	N = 81 58 % (47–69) 5,79 (4,54–7,39)	N = 426 82 % (78–85) 10 (9,55–12)
	1 kuukausi tehosterokotuksen jälkeen % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	N = 83 100 % (96–100) 135 (108–170)	N = 422 100 % (99–100) 128 (118–139)
	12 kuukautta tehosterokotuksen jälkeen % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	-	N = 299 62 % (56–67) 6,5 (5,63–7,5)
NadA	ennen tehostetta % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	N = 79 97 % (91–100) 63 (49–83)	N = 423 99 % (97–100) 81 (74–89)
	1 kuukausi tehosterokotuksen jälkeen % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	N = 84 100 % (96–100) 1558 (1262–1923)	N = 421 100 % (99–100) 1465 (1350–1590)
	12 kuukautta tehosterokotuksen jälkeen % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	-	N = 298 97 % (95–99) 81 (71–94)

Antigeeni		2, 3, 4, 12 kuukautta	2, 4, 6, 12 kuukautta
<b>PorA P1.4</b>	ennen tehostetta % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	N = 83 19 % (11–29) 1,61 (1,32–1,96)	N = 426 22 % (18–26) 2,14 (1,94–2,36)
	1 kuukausi tehosterokotuksen jälkeen % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	N = 86 97 % (90–99) 47 (36–62)	N = 424 95 % (93–97) 35 (31–39)
	12 kuukautta tehosterokotuksen jälkeen % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	-	N = 300 17 % (13–22) 1,91 (1,7–2,15)
<b>NHBA</b>	ennen tehostetta % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	N = 69 25 % (15–36) 2,36 (1,75–3,18)	N = 100 61 % (51–71) 8,4 (6,4–11)
	1 kuukausi tehosterokotuksen jälkeen % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	N = 67 76 % (64–86) 12 (8,52–17)	N = 100 98 % (93–100) 42 (36–50)
	12 kuukautta tehosterokotuksen jälkeen % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	-	N = 291 36 % (31–42 %) 3,35 (2,88–3,9)

\* tehosterokotusta edeltävä ajankohta edustaa bakterisidisten vasta-aineiden säilymistä 8 kuukautta 2., 3. ja 4. elinkuukautena annetun Bexsero-rokotuksen jälkeen ja 6 kuukautta 2., 4. ja 6. elinkuukautena annetun Bexsero-rokotuksen jälkeen.

\*\* % seropositiivisia = niiden tutkimushenkilöiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat hSBA-titterin >1:5.

\*\*\* GMT = titterin geometrinen keskiarvo.

#### Immunogeenisuus 6–11 kuukauden, 12–23 kuukauden ja 2–10 vuoden ikäisillä lapsilla

Kahden annoksen jälkeinen immunogeenisuus, kun annokset annettiin 6–26 kuukauden ikäisille lapsille kahden kuukauden välein, on dokumentoitu kolmessa tutkimuksessa, joiden tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 4. Serovasteluvut ja hSBA GMT -arvot olivat korkeita jokaista rokoteantigeeniä vastaan ja samankaltaisia kahden annoksen sarjan jälkeen 6–8 kuukauden ikäisillä vauvoilla sekä 13–15 ja 24–26 kuukauden ikäisillä lapsilla. Myös tiedot vasta-aineen säilymisestä yksi vuosi 13 ja 15 kuukauden ikäisille lapsille annettujen kahden annoksen jälkeen on koottu taulukkoon 4.

**Taulukko 4. Seerumin bakterisidiset vasta-ainevasteet, kun Baxsero-rokotus annettiin 6 ja 8 kuukauden iässä, 13 ja 15 kuukauden iässä tai 24 ja 26 kuukauden iässä sekä bakterisidisen vasta-aineen säilyminen yksi vuosi 13 ja 15 kuukauden iässä annettujen kahden annoksen jälkeen**

Antigeeni		Ikäryhmä		
		6–11 kuukautta	12–23 kuukautta	2–10 vuotta
		Rokotusikä		
		6, 8 kuukautta	13, 15 kuukautta	24, 26 kuukautta
<b>fHbp</b>	<u>1 kuukausi toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia* (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT** (95 %:n luottamusväli)	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 kuukautta toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	-	N = 68 74 % (61–83) 14 (9,4–20)	-
<b>NadA</b>	<u>1 kuukausi toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	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 kuukautta toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	-	N = 68 97 % (90–100) 70 (47–104)	-
<b>PorA P1.4</b>	<u>1 kuukausi toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	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 kuukautta toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	-	N = 68 18 % (9–29) 1,65 (1,2–2,28)	-
<b>NHBA</b>	<u>1 kuukausi toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	-	N = 46 63 % (48–77) 11 (7,07–16)	N = 100 97 % (91–99) 38 (32–45)
	<u>12 kuukautta toisen annoksen jälkeen</u> % seropositiivisia (95 %:n luottamusväli) hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	-	N = 65 38 % (27–51) 3,7 (2,15–6,35)	-

\* % seropositiivisia = niiden tutkimushenkilöiden prosentiosuus, jotka saavuttivat hSBA-titterin  $\geq 1:4$  (iän vaihteluväli 6–11 kuukautta) ja hSBA-titterin  $\geq 1:5$  (iän vaihteluvälit 12–23 kuukautta ja 2–10 vuotta).

\*\* GMT = titterin geometrinen keskiarvo.

Ylimääräisessä ryhmässä, jossa 67 lasta arvioitiin Bexsero-rokotteen saamisen jälkeen 40–44 kuukauden iässä kahdessa jatkotutkimuksessa (N = 36 ja N = 29–31), havaittiin neljän viiteantigeenin hSBA-titterin nousu. Seropositiivisten tutkimushenkilöiden prosenttiosuudet olivat 100 % fHbp:n ja NadA:n osalta; 94 % ja 90 % PorA P1.4:n osalta; 89 % ja 72 % NHBA:n osalta.

#### Immunogeenisuus nuorilla (>11-vuotiaat) ja aikuisilla

Nuoret saivat kaksi Bexsero-annosta yhden, kahden tai kuuden kuukauden välein. Näistä tiedoista on esitetty yhteenveto taulukoissa 5 ja 6. Aikuisia koskeneissa tutkimuksissa tietoja kerättiin myös kahden Bexsero-annoksen jälkeen, kun annosväli oli yksi tai kaksi kuukautta (ks. taulukko 5).

Yhden tai kahden kuukauden välein annettujen kahden annoksen rokotusohjelman yhteydessä havaittiin samankaltaisia immuunivasteita sekä aikuisilla että nuorilla. Samankaltaisia vasteita havaittiin myös nuorilla, joille annettiin kaksi Bexsero-annosta kuuden kuukauden välein.

**Taulukko 5. Seerumin bakterisidiset vasta-ainevasteet nuorilla tai aikuisilla yksi kuukausi kahden Bexsero-annoksen jälkeen, kun annokset annettiin kahden erilaisen antoaikataulun mukaan**

Antigeeni		Nuoret			Aikuiset	
		0, 1 kuukautta	0, 2 kuukautta	0, 6 kuukautta	0, 1 kuukautta	0, 2 kuukautta
fHbp	% sero-positiivisia* (95 %:n luottamusväli)	N = 638 100 % (99–100)	N = 319 100 % (99–100)	N = 86 100 % (99–100)	N = 28 100 % (88–100)	N = 46 100 % (92–100)
	hSBA GMT** (95 %:n luottamusväli)	210 (193–229)	234 (209–263)	218 (157–302)	100 (75–133)	93 (71–121)
NadA	% sero-positiivisia (95 %:n luottamusväli)	N = 639 100 % (99–100)	N = 320 99 % (98–100)	N = 86 99 % (94–100)	N = 28 100 % (88–100)	N = 46 1000 % (92–100)
	hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	490 (455–528)	734 (653–825)	880 (675–1174)	566 (338–948)	144 (108–193)
PorA P1.4	% sero-positiivisia (95 %:n luottamusväli)	N = 639 100 % (99–100)	N = 319 100 % (99–100)	N = 86 100 % (96–100)	N = 28 96 % (82–100)	N = 46 91 % (79–98)
	hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	92 (84–102)	123 (107–142)	140 (101–195)	47 (30–75)	32 (21–48)
NHBA	% sero-positiivisia (95 %:n luottamusväli)	N = 46 100 % (92–100)	N = 46 100 % (92–100)	-	-	-
	hSBA GMT (95 %:n luottamusväli)	99 (76–129)	107 (82–140)	-	-	-

\* % seropositiivisia = niiden tutkimushenkilöiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat hSBA-titterin  $\geq 1:4$ .

\*\* GMT = titterin geometrinen keskiarvo.

Nuorilla tehdyssä tutkimuksessa bakterisidiset vasteet kahden Bexsero-annoksen jälkeen ryhmiteltiin lähtötilanteen hSBA-titterin  $< 1:4$  tai  $\geq 1:4$  mukaan. Yhteenveto serovasteluvuista ja niiden tutkimushenkilöiden prosenttiosuudesta, joiden hSBA-titteri suureni vähintään nelinkertaiseksi verrattuna lähtötilanteeseen yksi kuukausi toisen Bexsero-annoksen jälkeen, on esitetty taulukossa 6. Bexsero-rokotuksen jälkeen suuri prosenttiosuus tutkimushenkilöistä oli seropositiivisia ja saavutti hSBA-titterin suurenemisen nelinkertaiseksi rokotusta edeltäneestä tilanteesta riippumatta.

**Taulukko 6. Niiden nuorten prosenttiosuus, joilla oli serovaste ja bakterisidinen titteri suureni vähintään nelinkertaiseksi yksi kuukausi kahden Bexsero-annoksen jälkeen, kun rokotteet annettiin erilaisten kahden annoksen rokotusohjelman mukaan – ositettuna rokotusta edeltäneiden tittereiden mukaan**

Antigeeni			0, 1 kuukautta	0, 2 kuukautta	0, 6 kuukautta
<b>fHbp</b>	% seropositiivisia* (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri <1:4	N = 369 100 % (98–100)	N = 179 100 % (98–100)	N = 55 100 % (94–100)
		rokotusta edeltävä titteri ≥1:4	N = 269 100 % (99–100)	N = 140 100 % (97–100)	N = 31 100 % (89–100)
	% nelinkertaisesta nousu (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri <1:4	N = 369 100 % (98–100)	N = 179 100 % (98–100)	N = 55 100 % (94–100)
		rokotusta edeltävä titteri ≥1:4	N = 268 90 % (86–93)	N = 140 86 % (80–92)	N = 31 90 % (74–98)
<b>NadA</b>	% seropositiivisia (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri <1:4	N = 427 100 % (99–100)	N = 211 99 % (97–100)	N = 64 98 % (92–100)
		rokotusta edeltävä titteri ≥1:4	N = 212 100 % (98–100)	N = 109 100 % (97–100)	N = 22 100 % (85–100)
	% nelinkertaisesta nousu (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri <1:4	N = 426 99 % (98–100)	N = 211 99 % (97–100)	N = 64 98 % (92–100)
		rokotusta edeltävä titteri ≥1:4	N = 212 96 % (93–98)	N = 109 95 % (90–98)	N = 22 95 % (77–100)
<b>PorA P1.4</b>	% seropositiivisia (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri <1:4	N = 427 100 % (98–100)	N = 208 100 % (98–100)	N = 64 100 % (94–100)
		rokotusta edeltävä titteri ≥1:4	N = 212 100 % (98–100)	N = 111 100 % (97–100)	N = 22 100 % (85–100)
	% nelinkertaisesta nousu (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri <1:4	N = 426 99 % (98–100)	N = 208 100 % (98–100)	N = 64 100 % (94–100)
		rokotusta edeltävä titteri ≥1:4	N = 211 81 % (75–86)	N = 111 77 % (68–84)	N = 22 82 % (60–95)
<b>NHBA</b>	% seropositiivisia (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri <1:4	N = 2 100 % (16–100)	N = 9 100 % (66–100)	-
		rokotusta edeltävä titteri ≥1:4	N = 44 100 % (92–100)	N = 37 100 % (91–100)	-
	% nelinkertaisesta nousu (95 %:n luottamusväli)	rokotusta edeltävä titteri <1:4	N = 2 100 % (16–100)	N = 9 89 % (52–100)	-
		rokotusta edeltävä titteri ≥1:4	N = 44 30 % (17–45)	N = 37 19 % (8–35)	-

\* % seropositiivisia = niiden tutkimushenkilöiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat hSBA-titterin ≥1:4.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Bexsero-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien ryhmän B *Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttaman meningokokkisairauden ennaltaehkäisyssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

# **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Histidiini  
Sakkarooosi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Katso adsorbentin tiedot kohdasta 2.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).  
Ei saa jäättyä.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on mäntätulppa (tyypin I bromobutylikumia) ja kärjen suojakorkki (tyypin I tai tyypin II kumia), ruiskussa saattaa olla neula mukana.

Pakkauskoko 1 tai 10 ruiskua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Suspension sisältävään esitäytettyyn ruiskuun on havaittu muodostuneen säilytyksen aikana hienojakoista luonnonvalkoista sakkaa.

Ravista esitäytettyä ruiskua hyvin ennen käyttöä, jotta muodostuu homogeeninen suspensio.

Rokote on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen antoa. Jos vierashiukkasia ja/tai fysikaalisia muutoksia havaitaan, rokote on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.,  
Via Fiorentina 1,  
53100 Siena,  
Italia

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: PP kuukausi VVVV

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

PP/KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**



**A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)**

Biologisten vaikuttavien aineiden (NHBA, NadA, fHbp) valmistajien nimet ja osoitteet

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Itävalta

Biologisen vaikuttavan aineen (ulkokalvovesikkelien) valmistajien nimet ja osoitteet

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Bellaria-Rosia  
IT-53018 Sovicille-Siena  
Italia

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Via Fiorentina, 1  
IT-53100 Siena  
Italia

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite:

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Bellaria-Rosia  
IT-53018 Sovicille-Siena  
Italia

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava kansallisessa valvontalaboratoriossa tai muussa viranomaisen tähän tarkoitukseen hyväksymässä laboratoriossa.

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee toimittaa vuosittain ennen uusimista.

Kun määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne on toimitettava samanaikaisesti.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
  - kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **VELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ**

Ei sovelleta.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ULKOPAKKAUS

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bexsero injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa  
B-ryhmän meningokokkirokote (rDNA, nelikomponenttinen, adsorboitunut)

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

0,5 ml:n annos sisältää:

Rekombinantteja B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> NHBA-/NadA-/fHbp-proteiineja	50/50/50 mikrogrammaa
B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -kannan NZ98/254 ulkokalvovesikkeleitä (OMV) PorA P1.4:ää sisältävänä kokonaisproteiinimääränä mitattuna	25 mikrogrammaa

Adsorboitu alumiinihydroksidiin (0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumkloridi, histidiini, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio (0,5 ml)

1 x 0,5 ml suspensiota sisältävä esitäytetty ruisku, jossa neula

1 x 0,5 ml suspensiota sisältävä esitäytetty ruisku ilman neulaa

10 x 0,5 ml suspensiosta sisältävä esitäytetty ruisku ilman neulaa

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ainoastaan lihakseen.

Ravistettava hyvin ennen käyttöä.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.,  
Via Fiorentina 1,  
53100 Siena,  
Italia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)****13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETTY RUISKU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Bexsero injektioneste, suspensio  
Meningokokki B -rokote  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Erä:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 annos (0,5 ml)

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### **Bexsero injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa** B-ryhmän meningokokkirokote (rDNA, nelikomponenttinen, adsorboitunut)

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinä saat tai lapsesi saa tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tai lapsellesi tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä rokote on määrätty vain sinulle tai lapsellesi.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Bexsero on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinä saat tai lapsesi saa Bexseroa
3. Miten Bexseroa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bexseron säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Bexsero on ja mihin sitä käytetään**

Bexsero on rokote B-ryhmän meningokokkia vastaan.

Bexsero sisältää neljää erilaista B-ryhmän *Neisseria meningitidis* -bakteerin pintakomponenttia.

Bexseroa annetaan 2 kuukauden iästä lähtien suojaamaan *Neisseria meningitidis* -nimisen B-ryhmän bakteerin aiheuttamalta sairaudelta. Nämä bakteerit voivat aiheuttaa vakavia, toisinaan hengenvaarallisia, infektioita, kuten aivokalvotulehduksen (aivoja ja selkäydintä peittävän kalvon tulehduksen) ja verenmyrkytyksen.

Rokote stimuloi rokotetun henkilön elimistön luontaista puolustusjärjestelmää. Tämä tuottaa suojan sairautta vastaan.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinä saat tai lapsesi saa Bexseroa**

##### **ÄLÄ käytä Bexseroa**

- jos sinä olet tai lapsesi on allerginen vaikuttaville aineille tai tämän rokotteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinä saat tai lapsesi saa Bexseroa, jos sinulla tai lapsellasi on

- vaikea infektio ja korkea kuume. Rokotusta on tällöin lykättävä. Lievä infektio, kuten vilustuminen, ei kuitenkaan edellytä rokotuksen lykkäämistä, mutta tarkista asia ensin lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.
- hemofilia tai muu syy, jonka vuoksi veresi ei hyydy normaalisti, kuten verenohennuslääkityksen (antikoagulanttien) käyttö. Keskustele ensin lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.

- allergia kanamysiinille (antibiootille). Jos rokote sisältää kanamysiiniä, sitä on vain pieniä pitoisuuksia. Jos sinulla tai lapsellasi saattaa olla kanamysiiniallergia, keskustele ensin lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos tiedät olevasi tai lapsesi olevan allerginen lateksille. Ruiskun kärjen korkki saattaa sisältää luonnonkumilateksia. Allergisen reaktion kehittymisen vaara on erittäin pieni, mutta lääkärin tai sairaanhoitajan täytyy tietää allergiasta päättäessään, pitäisikö sinun tai lapsesi saada Bexsero-rokotus.

Bexseron käytöstä yli 50-vuotiaille aikuisille tai potilaille, joilla on kroonisia sairauksia tai heikentynyt vastustuskyky, ei ole tietoa. Jos sinulla tai lapsellasi on heikentynyt vastustuskyky (esimerkiksi immuunisuppressiivisten lääkkeiden käytön, HIV-infektion tai elimistön luontaisen puolustusjärjestelmän perinnöllisen vajavuuden vuoksi), on mahdollista, että Bexseron teho on heikompi.

Bexsero, kuten mikään muukaan rokote, ei välttämättä tarjoa täyttä suojaa kaikille rokotetuille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Bexsero**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinä käytät tai lapsesi parhaillaan käyttää tai on äskettäin ottanut tai saattaa joutua käyttämään muita lääkkeitä tai on äskettäin saanut jonkin muun rokotuksen.

Bexseroa voidaan antaa samanaikaisesti seuraavien rokotekomponenttien kanssa: kurkkumätä, jäykkäkouristus, hinkuyskä, *Haemophilus influenzae* tyyppi b (Hib), polio, B-hepatiitti, pneumokokki, tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko ja vesirokko. Kysy lisätietoja lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.

Kun Bexsero annetaan samanaikaisesti muiden rokotteiden kanssa, se on annettava eri kohtaan.

Lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa kehottaa sinua antamaan lapsellesi kuumetta alentavaa lääkettä Bexseron antamisen yhteydessä ja sen jälkeen. Näin voidaan vähentää joitakin Bexseron haittavaikutuksia.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin saat Bexseroa. Lääkäri saattaa silti suositella, että saat Bexsero-rokotuksen, jos sinulla on meningokokki-infektiolle altistumisen riski.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Bexserolla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jotkut kohdassa 4 Mahdolliset haittavaikutukset mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin vaikuttaa tilapäisesti ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

### **Bexsero sisältää natriumkloridia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

## **3. Miten Bexseroa käytetään**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Bexseron (0,5 ml) sinulle tai lapsellesi. Se pistetään lihakseen, vauvoilla yleensä reiteen ja lapsilla, nuorilla ja aikuisilla olkavarteen.

On tärkeää noudattaa lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeita rokotussarjan ottamisesta loppuun.

## **2–5 kuukauden ikäiset vauvat**

Lapsesi pitäisi saada kolmen rokotuksen alkusarja ja sen jälkeen neljäs rokotus (tehoste).

- Ensimmäinen rokotus annetaan, kun vauva on 2 kuukauden ikäinen.
- Rokotusten antovälin on oltava vähintään 1 kuukausi.
- Neljäs rokote (tehoste) annetaan 12–23 kuukauden iässä.

## **6–11 kuukauden ikäiset vauvat**

Rokottamattomat 6–11-kuukauden ikäiset vauvat saavat kaksi rokotusta ja sen jälkeen kolmannen (tehoste) rokotuksen.

- Rokotusten antovälin on oltava vähintään 2 kuukautta.
- Kolmas rokotus (tehoste) annetaan toisena elinvuotena, kun toisesta rokotuskerrasta on kulunut vähintään kaksi kuukautta.

## **12–23 kuukauden ikäiset lapset**

12–23 kuukauden ikäiset lapset saavat kaksi rokotusta ja sen jälkeen kolmannen (tehoste) rokotuksen.

- Rokotusten antovälin on oltava vähintään 2 kuukautta.
- Kolmas rokotus (tehoste) annetaan, kun toisesta rokotuskerrasta on kulunut 12–23 kuukautta.

## **2–10 vuoden ikäiset lapset**

2–10-vuotiaat lapset saavat kaksi rokotusta.

- Rokotusten antovälin on oltava vähintään 2 kuukautta.

## **Nuoret (≥11-vuotiaat) ja aikuiset**

Nuoret (≥11-vuotiaat) ja aikuiset saavat kaksi rokotusta.

- Rokotusten antovälin on oltava vähintään 1 kuukausi.

## **Yli 50-vuotiaat aikuiset**

Yli 50-vuotiaista aikuisista ei ole tietoja. Kysy lääkäriltä neuvoa, onko sinun hyödyllistä saada Bexsero-rokote.

Jos sinulla on kysymyksiä Bexserosta, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun sinulle tai lapsellesi annetaan Bexseroa, hyvin yleisiä (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä rokotetulla kymmenestä) mahdollisesti ilmaantuvia haittavaikutuksia (joita on ilmoitettu kaikissa ikäryhmissä) ovat

- kipu/aristus antopaikassa, ihon punoitus antopaikassa, ihon turvotus antopaikassa, ihon kovettuma antopaikassa.

Seuraavia haittavaikutuksia voi myös ilmentua tämän rokotteen saamisen jälkeen.

## **Vauvat ja lapset (enintään 10-vuotiaat)**

**Hyvin yleiset** (näitä saattaa esiintyä useammin kuin yhdellä rokotetulla kymmenestä)

- kuume (≥38 °C)
- ruokahaluttomuus

- aristus tai epämukava tunne antokohdassa (mukaan lukien vaikea-asteinen antopaikan aristus, joka ilmenee itkuna kyseistä raajaa liikuttaessa)
- ihottuma (melko harvinainen tehosterokotuksen jälkeen)
- uneliaisuus
- ärtyisyys
- epätavallinen itku
- oksentelu
- ripuli.

**Melko harvinaiset** (näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä rokotetulla sadasta)

- korkea kuume ( $\geq 40$  °C)
- kouristuskohtaukset (mukaan lukien kuumeouristukset)
- oksentelu (tehosterokotuksen jälkeen)
- ihon kuivuminen, kutiava ihottuma, ihottuma
- kalpeus (harvinaista tehosterokotuksen jälkeen).

**Harvinaiset** (näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä rokotetulla tuhannesta)

- Kawasakin tauti, johon voi liittyä oireina esim. yli viisi päivää kestävä kuumetta, johon liittyy ihottumaa vartalon alueella ja joskus ihon hilseilyä käsissä ja sormissa, turvonneita rauhasia kaulan alueella, punaiset silmät, huulet, kurkku ja kieli.

**Nuoret ( $\geq 11$ -vuotiaat) ja aikuiset**

**Hyvin yleiset** (näitä saattaa esiintyä useammin kuin yhdellä rokotetulla kymmenestä)

- kipu antopaikassa, mikä aiheuttaa kyvyttömyyden suoriutua normaaleista päivittäisistä toimista
- lihas- ja nivelkivut
- pahoinvointi
- yleinen sairaudentunne
- päänsärky.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

## 5. Bexseron säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä rokotetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä lääkäriltä tai sairaanhoitajalta. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**Mitä Bexsero sisältää**

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

Vaikuttavat aineet:

Rekombinanttia B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin NHBA-fuusioproteiinia <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogrammaa
Rekombinanttia B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin NadA-proteiinia <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogrammaa
Rekombinanttia B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin fHbp-fuusioproteiinia <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogrammaa
B-ryhmän <i>Neisseria meningitidis</i> -kannan NZ98/254 ulkokalvovesikkeleitä (OMV) PorA P1.4:ää sisältävänä kokonaisproteiinimääränä mitattuna <sup>2</sup>	25 mikrogrammaa

<sup>1</sup> tuotettu *E. coli* -soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla

<sup>2</sup> adsorboitu alumiinihydroksidiin (0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

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

Muut aineet:

natriumkloridi, histidiini, sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (katso kohdasta 2 lisätietoa natriumista ja lateksista).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Bexsero on injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on mäntätulppa (tyypin I bromobutyylikumia) ja kärjen suojakorkki (tyypin I tai tyypin II kumia). Pakkaus saattaa sisältää neulat.

Pakkauskoko 1 tai 10 ruiskua.

Suspensio on valkoinen opalisoiva neste.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija:

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Via Fiorentina 1

53100 Siena

Italia.

### Valmistaja:

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Bellaria-Rosia

53018 Sovicille (Siena)

Italia.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tél/Tel: +39 0577 243638  
Italië/Italie/Italien

**България**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Тел.: +39 0577 243638  
Италия

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Vaccines & Diagnostics  
Gemini B  
Na Pankráci 1724/129  
140 00 Prague 4  
Czech Republic  
+420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tlf: +39 0577 243638  
Italien

**Deutschland**

Novartis Vaccines Vertriebs GmbH  
Rudolf-Diesel-Ring 27  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: + 49 (8024) 646 5777

**Eesti**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Itaalia

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Vaccines and Diagnostics, S.L.  
Gran Via de les Corts Catalanes 764  
08013 Barcelona  
tel: +34 93.306.42.00

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tél/Tel: +39 0577 243638  
Italie/Italien

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Vakcina Divízió  
Bartók Béla út 43-47.  
H-1114 Budapest  
Tel.: + 36 1279 1744

**Malta**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
L-Italja

**Nederland**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Italië

**Norge**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tlf: +39 0577 243638  
Italia

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o. o.  
Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Polska  
Tel: +48 22 3754888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Rua do Centro Empresarial, Edifício 8  
Quinta da Beloura  
2710-444 Sintra  
Tel: +351 21 000 8600

**France**

Novartis Vaccines and Diagnostics SAS  
10 rue Chevreul  
92 150 Suresnes France  
tél: 00 33 1 55 49 00 30

**Ireland**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Italy

**Ísland**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Sími: +39 0577 243638  
Ítalía

**Italia**

Novartis Vaccines and Diagnostics s.r.l.  
Via Fiorentina 1  
53100 Siena  
Tel: 800867121

**Κύπρος**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Τηλ: +39 0577 243638  
Ιταλία

**Latvija**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Itālija

**Lietuva**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Italija

**România**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Italia

**Slovenija**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Italija

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Galvaniho 15/A  
821 08 Bratislava  
Slovenská republika  
Tel: + 421 2 5070 6111

**Suomi/Finland**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Puh/Tel: +39 0577 243638  
Italia/Italien

**Sverige**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Italien

**United Kingdom**

Novartis Vaccines and Diagnostics Limited  
Gaskill Road Speke  
Liverpool L24 9GR  
Tel: +44(0) 845 745 1500

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi **KK.VVVV****

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**

Suspension sisältävään esitäytettyyn ruiskuun on havaittu muodostuneen säilytyksen aikana hienojakoista luonnonvalkoista sakkaa.

Ravista esitäytettyä ruiskua hyvin ennen käyttöä, jotta muodostuu homogeeninen suspensio.

Rokote on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen antoa. Jos vierashiukkasia ja/tai fysikaalisia muutoksia havaitaan, rokote on hävitettävä.

Ei saa jäätää.

Bexseroa ei saa sekoittaa samaan ruiskuun muiden rokotteiden kanssa.

Jos muiden rokotteiden antaminen samanaikaisesti on tarpeen, rokotteet on annettava eri injektiokohtiin.

On varmistettava huolellisesti, että rokote injisoidaan vain lihakseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.