SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bexsero suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Meningokokken groep B-vaccin (rDNA, component, geadsorbeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een dosis (0,5 ml) bevat:

Recombinant *Neisseria meningitidis* groep B NHBA-fusie-eiwit [1, 2, 3]	50 microgram
Recombinant *Neisseria meningitidis* groep B NadA-eiwit [1, 2, 3]	50 microgram
Recombinant *Neisseria meningitidis* groep B fHbp-fusie-eiwit [1, 2, 3]	50 microgram
Buitenmembraanvesikels (BMV) van *Neisseria meningitidis* groep B-stam NZ98/254, gemeten als hoeveelheid totaal eiwit dat PorA P1.4 bevat [2]	25 microgram

1 Geproduceerd in *E. coli*-cellen door recombinant-DNA-technologie
2 Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide (0,5 mg Al^{3+})
3 NHBA (Neisseria heparine-bindend antigeen), NadA (Neisseria-adhesine A), fHbp (factor H-bindend eiwit)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.
Melkwitte vloeibare suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bexsero is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van personen van 2 maanden en ouder tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B.
Bij het vaccineren moet rekening worden gehouden met het effect van invasieve ziekte bij verschillende leeftijdsgroepen, evenals met de variabiliteit van de epidemiologie van antigenen voor groep B-stammen in verschillende geografische gebieden. Zie rubriek 5.1 voor informatie over bescherming tegen specifieke groep B-stammen.
Dit vaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tabel 1. Samenvatting van de dosering

Leeftijd bij eerste dosis	Primaire immunisatie	Intervallen tussen primaire doses	Booster
Zuigelingen van 2 tot en met 5 maanden [a]	Drie doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 1 maand	Ja, één dosis tussen 12 en 15 maanden oud met een interval van ten minste 6 maanden tussen de primaire serie en de boosterdosis [b, c]
	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 2 maanden	
Zuigelingen van 6 tot en met 11 maanden	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 2 maanden	Ja, één dosis in het tweede levensjaar met een interval van minimaal 2 maanden tussen de primaire serie en de boosterdosis [c]
Kinderen van 12 tot en met 23 maanden	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 2 maanden	Ja, één dosis met een interval van 12 tot en met 23 maanden tussen de primaire serie en de boosterdosis [c]
Kinderen van 2 tot en met 10 jaar	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 1 maand	Een boosterdosis dient overwogen te worden bij personen met een blijvend risico op blootstelling aan meningokokkenziekte, op basis van officiële aanbevelingen [d]
Adolescenten (11 jaar of ouder) en volwassenen*			

[a] De eerste dosis moet niet worden gegeven op de leeftijd jonger dan 2 maanden. De veiligheid en werkzaamheid van Bexsero bij zuigelingen jonger dan 8 weken zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.
[b] In geval van uitstel mag de booster niet later dan op een leeftijd van 24 maanden worden gegeven.
[c] Zie rubriek 5.1. De noodzaak voor en tijdsplanning van een boosterdosis na dit vaccinatieschema is niet vastgesteld
[d] Zie rubriek 5.1.
* Gegevens over volwassenen ouder dan 50 jaar ontbreken.

Wijze van toediening

Het vaccin wordt toegediend via een diepe intramusculaire injectie, bij voorkeur in het anterolaterale gedeelte van de dij bij zuigelingen, of in de streek van de deltaspier van de bovenarm bij oudere personen.

Als meer dan één vaccin tegelijk wordt toegediend, moeten afzonderlijke injectieplaatsen worden gebruikt.

Het vaccin mag niet intraveneus, subcutaan of intradermaal worden toegediend, en mag niet worden gemengd met andere vaccins in dezelfde spuit.

Voor instructies over het hanteren van het vaccin voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst
Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Zoals dat voor alle vaccins geldt, dient ook toediening van Bexsero te worden uitgesteld bij personen die lijden aan een acute, ernstige, met koorts gepaard gaande ziekte. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals verkoudheid, mag echter niet leiden tot uitstel van vaccinatie.
Niet intravasculair injecteren.

Zoals dat voor alle injecteerbare vaccins geldt, dienen passende medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar te zijn voor het geval zich na toediening van het vaccin een anafylactische reactie voordoet.

Reacties die verband houden met angst, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen in relatie met vaccinatie voorkomen als psychogene reactie op de naaldinjectie (zie rubriek 4.8). Het is belangrijk dat er passende procedures zijn om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Dit vaccin mag niet worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een bloedstollingsstoornis die een contra-indicatie voor intramusculaire injectie vormt, tenzij het mogelijke voordeel duidelijk opweegt tegen het risico van toediening.

Zoals dat voor alle vaccins geldt, beschermt vaccinatie met Bexsero mogelijk niet alle gevaccineerden.
Bexsero wordt niet geacht bescherming te bieden tegen alle circulerende meningokokken B-stammen (zie rubriek 5.1).

Zoals dat voor veel vaccins geldt, moet het medisch personeel zich ervan bewust zijn dat een temperatuursstijging kan optreden na vaccinatie van zuigelingen en kinderen (jonger dan 2 jaar). Profylactische toediening van antipyretica gelijktijdig met en meteen na vaccinatie kan de incidentie en intensiteit van koortsreacties na vaccinatie verminderen. Antipyretische medicatie dient te worden gestart volgens de lokale richtlijnen bij zuigelingen en kinderen (jonger dan 2 jaar).

Personen met een immunodeficiëntie, door het gebruik van immunosupressieve therapie, een genetische stoornis, of door een andere oorzaak, kunnen een verlaagde antilichaamrespons hebben bij actieve immunisatie.
Immunogeniciteitsgegevens zijn beschikbaar van personen met complementdeficiëntie, asplenie of miltdisfuncties (zie rubriek 5.1).

Personen met familiale complementdeficiënties (bijvoorbeeld C3- of C5-deficiënties) en personen die behandelingen ondergaan die de terminale complementactivatie remmen (bijvoorbeeld eculizumab) hebben een hoger risico op een invasieve ziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B, zelfs als deze personen antilichamen ontwikkelen na vaccinatie met Bexsero.
Er zijn geen gegevens over het gebruik van Bexsero bij personen ouder dan 50 jaar en beperkte gegevens bij patiënten met chronische medische aandoeningen.

Wanneer de primaire immunisatieserie aan zeer premature zuigelingen (geboren na ≤ 28 weken zwangerschap) wordt toegediend, moet rekening worden gehouden met een potentieel risico op apneu en de noodzaak van controle van de ademhaling gedurende 48-72 uur, vooral bij zuigelingen met een voorgeschiedenis van onvolgroeide longen. Aangezien het voordeel van vaccinatie groot is bij deze groep zuigelingen, moet vaccinatie niet worden onthouden of uitgesteld.

Kanamycine wordt aan het begin van het productieproces gebruikt en wordt in latere productiestadia verwijderd. Indien aanwezig, bedraagt het kanamycineniveau in het uiteindelijke vaccin minder dan 0,01 microgram per dosis.
Veilig gebruik van Bexsero bij personen die gevoelig zijn voor kanamycine is niet vastgesteld.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gebruik met andere vaccins

Bexsero kan gelijktijdig worden toegediend met een van de volgende vaccinantigenen, ofwel als monovalent of als combinatievaccin: difterie, tetanus, acellulair pertussis, *Haemophilus influenzae* type b, geïnactiveerde poliomyelitis, hepatitis B, 7-valent pneumokokkenconjugaat, mazelen, bof, rodehond, varicella en meningokokkengroepen A, C, W, Y conjugaat.

Uit klinische onderzoeken is gebleken dat de immuunrespons van de gelijktijdig toegediende standaardvaccins niet werd beïnvloed door gelijktijdige toediening van Bexsero, gebaseerd op niet-inferieure antilichaamresponspercentages bij standaardvaccins die afzonderlijk werden gegeven. Inconsistente resultaten werden gezien bij verschillende klinische onderzoeken naar immuunreacties tegen het geïnactiveerd poliovirus type 2 en het aan pneumokokken geconjugeerde serotype 6B en lagere antilichaamtiters tegen het pertussisantigeen pertactine waren ook geconstateerd, maar deze gegevens wijzen niet op klinisch significante interferentie.

Door een verhoogd risico op koorts, gevoeligheid op de injectieplaats, verandering in eetgewoonten en prikkelbaarheid, wanneer Bexsero gelijktijdig toegediend wordt met de hierboven genoemde vaccins, kan overwogen worden, indien mogelijk, de vaccinaties apart te geven. Profylactisch gebruik van paracetamol vermindert de incidentie en ernst van koorts zonder de immunogeniciteit te beïnvloeden van zowel Bexsero als standaardvaccins. Het effect van andere antipyretica dan paracetamol op de immuunrespons is niet onderzocht.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect van gelijktijdige toediening van Bexsero met andere vaccins dan hierboven vermeld.

Bij gelijktijdige toediening met andere vaccins, moet Bexsero op afzonderlijke injectieplaatsen worden toegediend (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over gebruik tijdens de zwangerschap.

Het mogelijke risico voor zwangere vrouwen is niet bekend. Bij een duidelijk risico op blootstelling aan meningokokkeninfectie mag de vaccinatie echter niet worden onthouden.

In een onderzoek bij vrouwelijke konijnen die Bexsero toegediend kregen in een dosis van ongeveer tienmaal het equivalent van de humane dosis op basis van lichaamsgewicht, is geen bewijs aangetroffen voor maternale of foetale toxiciteit, en geen effecten op zwangerschap, moederlijk gedrag, vrouwelijke vruchtbaarheid of postnatale ontwikkeling.

Borstvoeding

Informatie over de veiligheid van het vaccin voor vrouwen en hun kinderen tijdens de borstvoeding is niet beschikbaar. De baten-risicoverhouding moet worden onderzocht alvorens te besluiten tot immunisatie tijdens de borstvoeding.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij gevaccineerde moederkonijnen of bij hun nakomelingen tot en met dag 29 van de lactatie. Bexsero was immunogeen bij de moederdieren die voorafgaand aan het zogen werden gevaccineerd, en antistoffen werden gedetecteerd in het nageslacht, maar de hoeveelheid antilichamen in melk werd niet bepaald.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij mensen.

In dieronderzoeken zijn geen effecten waargenomen op de vruchtbaarheid van vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bexsero heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Enkele bijwerkingen die zijn vermeld in rubriek 4.8 *Bijwerkingen* kunnen echter de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Bexsero is geëvalueerd in 17 onderzoeken, inclusief 10 gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies met 10.565 proefpersonen (vanaf de leeftijd van 2 maanden) die minimaal één dosis Bexsero toegediend kregen. Van de personen die Bexsero toegediend kregen, waren 6.837 zuigelingen en kinderen (jonger dan 2 jaar), 1.051 kinderen (van 2 tot 10 jaar) en 2.677 adolescenten en volwassenen. Van de proefpersonen die de primaire immunisatieserie voor zuigelingen van Bexsero toegediend kregen, kregen 3.285 een boosterdosis in het tweede levensjaar.

De meest voorkomende lokale en systemische bijwerkingen bij zuigelingen en kinderen (jonger dan 2 jaar) die in klinische studies zijn waargenomen, waren gevoeligheid en erytheem op de injectieplaats, koorts en prikkelbaarheid.

In klinische onderzoeken bij zuigelingen gevaccineerd op de leeftijd van 2, 4 en 6 maanden, is bij 69% tot 79% van de proefpersonen melding gemaakt van koorts (≥ 38°C) wanneer Bexsero gelijktijdig werd toegediend met standaardvaccins (die de volgende antigenen bevatten: 7-valent pneumokokkenconjugaat, difterie, tetanus, acellulair pertussis, hepatitis B, geïnactiveerde poliomyelitis en *Haemophilus influenzae* type b) in vergelijking met 44% tot 59% van de proefpersonen die alleen de standaardvaccins kregen toegediend. Bij zuigelingen die Bexsero en standaardvaccins toegediend kregen, is ook vaker melding gemaakt van het gebruik van antipyretica. Wanneer alleen Bexsero werd toegediend, kwam koorts bij zuigelingen even vaak voor als bij standaardzuigelingenvaccins die tijdens klinische studies werden toegediend. Eventuele koorts volgde in het algemeen een voorspelbaar patroon, waarbij de meeste koortsgevallen de dag na de vaccinatie over waren.

De meest voorkomende lokale en systemische bijwerkingen waargenomen bij adolescenten en volwassenen waren pijn op de injectieplaats, malaise en hoofdpijn.

Er is geen toename waargenomen in de incidentie of ernst van bijwerkingen bij opeenvolgende doses in de vaccinatiereeks.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen (na primaire immunisatie of boosterdosis) die ten minste als mogelijk gerelateerd aan de vaccinatie kunnen worden beschouwd, zijn naar frequentie ingedeeld.

De frequentie is als volgt geclassificeerd:
Zeer vaak: (≥ 1/10)
Vaak: (≥ 1/100, < 1/10)
Soms: (≥ 1/1.000, < 1/100)
Zelden: (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Zeer zelden: (< 1/10.000)
Niet bekend: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
De bijwerkingen worden binnen elke frequentiegroep gerangschikt in aflopende volgorde van ernst.

Naast de meldingen uit klinische onderzoeken, zijn ook de wereldwijd ontvangen vrijwillige meldingen over bijwerkingen van Bexsero sinds de introductie op de markt in de volgende lijst opgenomen. Aangezien deze bijwerkingen vrijwillig zijn gemeld door een populatie van onbekende omvang, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting van de frequentie te geven en worden ze daarom hier vermeld met de frequentie Niet bekend.

Zuigelingen en kinderen (tot en met 10 jaar)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Niet bekend: lymfadenopathie

Immuunsysteemaandoeningen
Niet bekend: allergische reacties (waaronder anafylactische reacties)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Zeer vaak: eetstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: slaperigheid, ongewoon huilen, hoofdpijn
Soms: insulten (inclusief febriele insulten)
Niet bekend: hypotoon-hyporesponsieve episode, meningeale prikkeling (tekenen van meningeale prikkeling zoals stijfheid van de nek of fotofobie zijn kort na de vaccinatie sporadisch gemeld. Deze symptomen waren mild en van voorbijgaande aard).

Bloedvataandoeningen
Soms: bleekheid (zelden na booster)
Zelden: ziekte van Kawasaki

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: diarree, braken (soms na booster)

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zeer vaak: huiduitslag (kinderen van 12 tot en met 23 maanden) (soms na booster)
Vaak: huiduitslag (zuigelingen en kinderen van 2 tot en met 10 jaar)
Soms: eczeem
Zelden: urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Zeer vaak: artralgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zeer vaak: koorts (≥ 38 °C), gevoeligheid op de injectieplaats (inclusief ernstige gevoeligheid op de injectieplaats, gedefinieerd als huilen wanneer de geïnjecteerde ledemaat wordt bewogen), erytheem op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, verharding op de injectieplaats, prikkelbaarheid
Soms: koorts (≥ 40 °C)

Niet bekend: injectieplaatsreacties (inclusief uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat, blaren op of rondom de injectieplaats en een nodus op de injectieplaats die meer dan een maand kan aanhouden)

Adolescenten (van 11 jaar en ouder) en volwassenen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Niet bekend: lymfadenopathie

Immuunsysteemaandoeningen
Niet bekend: allergische reacties (waaronder anafylactische reacties)

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: hoofdpijn
Niet bekend: syncope of vasovagale reacties op een injectie, meningeale prikkeling (tekenen van meningeale prikkeling zoals stijfheid van de nek of fotofobie zijn kort na de vaccinatie sporadisch gemeld. Deze symptomen waren mild en van voorbijgaande aard).

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen
Niet bekend: huiduitslag

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Zeer vaak: myalgie, artralgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zeer vaak: pijn op de injectieplaats (inclusief ernstige pijn op de injectieplaats, gedefinieerd als niet in staat normale dagelijkse activiteiten uit te voeren), zwelling op de injectieplaats, verharding op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, malaise
Niet bekend: koorts, injectieplaatsreacties (inclusief uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat, blaren op of rondom de injectieplaats en een nodus op de injectieplaats die meer dan een maand kan aanhouden)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Ervaring met overdosering is beperkt. In het geval van overdosering wordt controle van de vitale functies en mogelijke symptomatische behandeling aangeraden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: meningokokkenvaccins, ATC-code: J07AH09

Werkingsmechanisme

Immunisatie met Bexsero is bedoeld om de aanmaak te stimuleren van bactericide antilichamen die de vaccinantigenen NHBA, NadA, fHbp en PorA P1.4 herkennen (het immunodominante antigeen in de BMV-component) en die naar verwachting beschermend werken tegen invasieve meningokokkenziekte. Aangezien deze antigenen variabel tot expressie worden gebracht door verschillende stammen, kunnen meningokokken die deze voldoende tot expressie brengen worden gedood met de door het vaccin geïnduceerde antilichamen. Het Meningococcal Antigen Typing System (MATS) is ontwikkeld om de antigeenprofielen van de verschillende meningokokken B-bacteriestammen te koppelen aan het doden van de stammen bij bepaling van bactericide-antilichaamtiters in serum met humaan complement (hSBA). Uit een onderzoek van ongeveer 1.000 verschillende invasieve meningokokken groep B-isolaten verzameld tijdens 2007-2008 in 5 Europese landen bleek dat, afhankelijk van het land van herkomst, tussen de 73% en 87% van de meningokokken groep B-isolaten beschikte over een MATS-antigeenprofiel dat door het vaccin gedekt wordt. Over het geheel genomen bleek 78% (95% BI: 63-90) van de ongeveer 1.000 stammen potentieel gevoelig voor door het vaccin geïnduceerde antilichamen.

Klinische werkzaamheid
De werkzaamheid van Bexsero is niet beoordeeld door middel van klinisch onderzoek. De werkzaamheid van het vaccin is afgeleid door de inductie van de bactericide antilichaamrespons tegen elk van de vaccinantigenen in serum aan te tonen (zie de rubriek Immunogeniciteit). De werkzaamheid en invloed van vaccinatie zijn aangetoond in de dagelijkse praktijk.

Invloed van vaccinatie op het aantal ziektegevallen

In het Verenigd Koninkrijk werd Bexsero in september 2015 opgenomen in het rijksvaccinatieprogramma (*national immunisation programme*, NIP) met een schema van twee doses bij zuigelingen (op de leeftijd van 2 en 4 maanden) gevolgd door een boosterdosis (op de leeftijd van 12 maanden). In dit kader heeft *Public Health England* (PHE) landelijk een observationeel onderzoek van 3 jaar uitgevoerd dat het volledige geboortecohort betrof. Nadat het programma drie jaar liep, werd een statistisch significante verlaging van 75% [*Incidence Rate Ratio* (IRR) 0,25 (95% BI: 0,19-0,36)] gezien in gevallen van invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B bij zuigelingen die voor vaccinatie in aanmerking kwamen, onafhankelijk van de vaccinatiestatus van de zuigeling of voorspelde dekking van meningokokken groep B-stammen.

In Zuid-Australië kregen meer dan 30.000 leerlingen van 16 tot en met 19 jaar (van 91% van de middelbare scholen) twee doses Bexsero met een tussenpoos van één tot drie maanden. In een onderbroken tijdreeksanalyse werd een statistisch significante verlaging van 71% (95% BI: 15-90) gezien in gevallen van invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B tijdens de follow-upperiode van twee jaar (juli 2017-juni 2019).

Immunogeniciteit

De bactericide antilichaamrespons in serum tegen elk van de vaccinantigenen NadA, fHbp, NHBA en PorA P1.4 is geëvalueerd met behulp van een set van vier meningokokken groep B-referentiestammen. Bactericide antilichamen tegen deze stammen zijn gemeten in een bepaling naar bactericide activiteit in serum (SBA) door gebruik te maken van humaan serum als bron van complement (hSBA). Er zijn niet van alle vaccinatieschema's met de referentiestam voor NHBA gegevens beschikbaar.

De meeste onderzoeken naar primaire immunogeniciteit zijn uitgevoerd als gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische multicenterstudies. Immunogeniciteit is geëvalueerd bij zuigelingen, kinderen, adolescenten en volwassenen.

Immunogeniciteit bij zuigelingen en kinderen

In onderzoeken bij zuigelingen kregen de deelnemers drie doses Bexsero toegediend, op de leeftijd van 2, 4 en 6 of 2, 3 en 4 maanden, en een boosterdosis in het tweede levensjaar, vanaf een leeftijd van 12 maanden. De serums werden verkregen voorafgaand aan de vaccinatie, een maand na de derde vaccinatie (zie Tabel 2) en een maand na de boostervaccinatie (zie Tabel 3). In een vervolgonderzoek werd één jaar na de boosterdosis de persistentie van de immuunrespons bepaald (zie Tabel 3). De immunogeniciteit na twee of drie doses gevolgd door een booster is bij zuigelingen van 2 tot en met 5 maanden in een ander klinisch onderzoek geëvalueerd. De immunogeniciteit na twee doses is ook gedocumenteerd in een ander onderzoek bij zuigelingen die op een leeftijd van 6 tot en met 8 maanden in het onderzoek werden opgenomen (zie Tabel 4).
Kinderen die niet eerder gevaccineerd waren, kregen eveneens twee doses toegediend in hun tweede levensjaar, en bij hen werd één jaar na de tweede dosis de persistentie van antistoffen gemeten (zie Tabel 4).

Immunogeniciteit bij zuigelingen van 2 tot en met 5 maanden

Reeks met drie doses gevolgd door een booster

De resultaten van immunogeniciteit gemeten één maand na drie doses van Bexsero toegediend op een leeftijd van 2, 3, 4 en 2, 4, 6 maanden, zijn samengevat in Tabel 2. De bactericide antilichaamrespons één maand na de derde vaccinatie gemeten tegen meningokokkenreferentiestammen was hoog voor de antigenen fHbp, NadA en PorA P1.4 bij beide Bexsero-vaccinatieschema´s. De bactericiderespons tegen het NHBA-antigeen was ook hoog bij zuigelingen die volgens het schema van 2, 4, 6 maanden waren gevaccineerd, maar dit antigeen bleek minder immunogeen bij het schema van 2, 3, 4 maanden. De klinische consequenties van de verminderde immunogeniciteit van het NHBA-antigeen bij dit schema zijn niet bekend.

Tabel 2. Bactericide antilichaamrespons in serum 1 maand na de derde dosis Bexsero, gegeven op een leeftijd van 2, 3, 4 of 2, 4, 6 maanden

Antigeen		Onderzoek V72P13 2, 4, 6 maanden	Onderzoek V72P12 2, 3, 4 maanden	Onderzoek V72P16 2, 3, 4 maanden
fHbp	% seropositief* (95% BI)	n=1.149 100% (99-100)	n=273 99% (97-100)	n=170 100% (98-100)
	hSBA GMT** (95% BI)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositief (95% BI)	n=1.152 100% (99-100)	n=275 100% (99-100)	n=165 99% (97-100)
	hSBA GMT (95% BI)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositief (95% BI)	n=1.152 84% (82-86)	n=274 81% (76-86)	n=171 78% (71-84)
	hSBA GMT (95% BI)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% seropositief (95% BI)	n=100 84% (75-91)	n=112 37% (28-46)	n=35 43% (26-61)
	hSBA GMT (95% BI)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

* % seropositief = het percentage proefpersonen met hSBA ≥ 1:5.
** GMT = geometrisch gemiddelde titer.

Gegevens van persistentie van bactericide antilichamen 8 maanden na vaccinatie met Bexsero op een leeftijd van 2, 3 en 4 maanden, en 6 maanden na vaccinatie met Bexsero op een leeftijd van 2, 4 en 6 maanden (tijd voor booster), en gegevens van boostervaccinatie na een vierde Bexsero-dosis toegediend op een leeftijd van 12 maanden zijn samengevat in Tabel 3. Persistentie van de immuunrespons één jaar na de boosterdosis is ook samengevat in Tabel 3.

Tabel 3. Bactericide antilichaamrespons in serum na boostervaccinatie op een leeftijd van 12 maanden na een primaire reeks toegediend op een leeftijd van 2, 3 en 4 of 2, 4 en 6 maanden, en persistentie van de bactericide antilichamen één jaar na de booster

Antigeen		2, 3, 4, 12 maanden	2, 4, 6, 12 maanden
fHbp	Voor booster* % seropositief** (95% BI) hSBA GMT*** (95% BI)	n=81 58% (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	n=426 82% (78-85) 10 (9,55-12)
	1 maand na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	n=83 100% (96-100) 135 (108-170)	n=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 maanden na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	-	n=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	Voor booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	n=79 97% (91-100) 63 (49-83)	n=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 maand na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	n=84 100% (96-100) 1.558 (1.262-1.923)	n=421 100% (99-100) 1.465 (1.350-1.590)
	12 maanden na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	-	n=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	Voor booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	n=83 19% (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	n=426 22% (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 maand na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	n=86 97% (90-99) 47 (36-62)	n=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 maanden na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	-	n=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	Voor booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	n=69 25% (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	n=100 61% (51-71) 8,4 (6,4-11)
	1 maand na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	n=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	n=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 maanden na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	-	n=291 36% (31-42) 3,35 (2,88-3,9)

* tijd voor booster verwijst naar de persistentie van bactericide antilichamen 8 maanden na vaccinatie met Bexsero op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden en 6 maanden na vaccinatie met Bexsero op de leeftijd van 2, 4 en 6 maanden.
** % seropositief = het percentage proefpersonen met hSBA ≥ 1:5.
*** GMT = geometrisch gemiddelde titer.

Een afname van antilichaamtiters tegen de PorA P1.4 en fHbp-antigenen (bij respectievelijk 9%-10% en 12%-20% van de proefpersonen met een hSBA ≥ 1:5) is waargenomen in een aanvullend onderzoek bij kinderen van 4 jaar bij wie als zuigeling een volledig priming- en boosterschema is toegepast. In hetzelfde onderzoek vormde de respons op een volgende dosis een indicatie van immunologisch geheugen, aangezien bij 81%-95% van de proefpersonen sprake was van een hSBA ≥ 1:5 voor PorA P1.4 en bij 97%-100% voor fHbp-antigenen na volgende vaccinatie. Het klinisch belang van deze observatie en de noodzaak tot aanvullende boosterdoses om een langere beschermende immuniteit te kunnen garanderen, zijn niet vastgesteld.

Primaire reeks met twee doses gevolgd door een booster

De immunogeniciteit na twee primaire doses (bij een leeftijd van 3 en een halve maand en 5 maanden oud) of drie primaire doses Bexsero (bij een leeftijd van 2 en een halve maand, 3 en een halve maand en 5 maanden oud) gevolgd door een boosterdosis bij zuigelingen die voor het eerst gevaccineerd zijn op een leeftijd tussen 2 en 5 maanden oud, is geëvalueerd in een additioneel fase III klinisch onderzoek. Het percentage seropositieve proefpersonen (dat wil zeggen die een hSBA bereikten van ten minste 1:4) varieerde van 44% tot 100% een maand na de tweede dosis en van 55% tot 100% een maand na de derde dosis. Een maand na een boosterdosis die 6 maanden na de laatste dosis is toegediend, varieerden de percentages seropositieve proefpersonen van 87% tot 100% voor de reeks met twee doses en van 83% tot 100% voor de reeks met drie doses.

Antilichaampersistentie werd geëvalueerd in een extensie-onderzoek bij kinderen van 3 tot 4 jaar oud. Vergelijkbare percentages proefpersonen waren seropositief bij 2 tot 3 jaar nadat ze eerst waren gevaccineerd met ofwel twee doses gevolgd door een booster met Bexsero (variërend van

35% tot 91%) of drie doses gevolgd door een booster (variërend van 36% tot 84%). In hetzelfde onderzoek bleek de respons op een additionele dosis toegediend 2 tot 3 jaar na de booster indicatief voor immunologisch geheugen zoals weergegeven door een sterke antilichaamrespons tegen alle Bexsero antigenen, variërend van respectievelijk 81% tot 100% en van 70% tot 99%. Deze observaties zijn consitent met een adequate vacinatie op zuigelingenleeftijd met zowel de primaire reeks met twee doses als een primaire reeks met drie doses gevolgd door een booster met Bexsero.

Immunogeniciteit bij zuigelingen van 6 tot en met 11 maanden en kinderen van 12 tot en met 23 maanden

De immunogeniciteit na twee doses die met een tussenperiode van twee maanden werden toegediend aan kinderen van 6 tot en met 23 maanden is gedocumenteerd in twee onderzoeken die zijn samengevat in Tabel 4. De serumresponspercentages en de hSBA GMT´s tegen elk vaccinantigeen waren hoog en vergelijkbaar na de reeks van twee doses bij zuigelingen van 6-8 maanden en kinderen van 13-15 maanden. Gegevens van antilichaampersistentie één jaar na de twee doses op de leeftijd van 13 en 15 maanden zijn ook samengevat in Tabel 4.

Tabel 4. Bactericide antilichaamrespons in serum na Bexsero-vaccinatie op een leeftijd van 6 en 8 maanden of 13 en 15 maanden en persistentie van bactericide antilichamen één jaar na de twee doses op een leeftijd van 13 en 15 maanden

Antigeen		Leeftijdscategorie	
		6 tot en met 11 maanden	**12 tot en met 23 maanden**
		Leeftijd bij vaccinatie	
		6, 8 maanden	**13, 15 maanden**
fHbp	1 maand na 2e dosis	n=23	n=163
	% seropositief* (95% BI)	100% (85-100)	100% (98-100)
	hSBA GMT** (95% BI)	250 (173-361)	271 (237-310)
	12 maanden na 2e dosis		n=68
	% seropositief (95% BI)	-	74% (61-83)
	hSBA GMT (95% BI)		14 (9,4-20)
NadA	1 maand na 2e dosis	n=23	n=164
	% seropositief (95% BI)	100% (85-100)	100% (98-100)
	hSBA GMT (95% BI)	534 (395-721)	599 (520-690)
	12 maanden na 2e dosis		n=68
	% seropositief (95% BI)	-	97% (90-100)
	hSBA GMT (95% BI)		70 (47-104)
PorA P1.4	1 maand na 2e dosis	n=22	n=164
	% seropositief (95% BI)	95% (77-100)	100% (98-100)
	hSBA GMT (95% BI)	27 (21-36)	43 (38-49)
	12 maanden na 2e dosis		n=68
	% seropositief (95% BI)	-	18% (9-29)
	hSBA GMT (95% BI)		1,65 (1,2-2,28)
NHBA	1 maand na 2e dosis		n=46
	% seropositief (95% BI)	-	63% (48-77)
	hSBA GMT (95% BI)		11 (7,07-16)
	12 maanden na 2e dosis		n=65
	% seropositief (95% BI)	-	38% (27-51)
	hSBA GMT (95% BI)		3,7 (2,15-6,35)

* % seropositief = het percentage proefpersonen met hSBA ≥ 1:4 (in de leeftijdscategorie van 6 tot en met 11 maanden) en een hSBA ≥ 1:5 (in de leeftijdscategorie van 12 tot en met 23 maanden).
** GMT = geometrisch gemiddelde titer.

Immunogeniciteit bij kinderen van 2 tot en met 10 jaar oud

De immunogeniciteit na twee doses Bexsero, toegediend ofwel een of twee maanden na elkaar bij kinderen van 2 tot en met 10 jaar oud, is onderzocht in een eerste fase III klinisch onderzoek en het vervolg erop. In het eerste onderzoek, waarvan de resultaten staan samengevat in Tabel 5, kregen deelnemers twee doses Bexsero twee maanden na elkaar. De seroresponspercentages en hSBA GMT's tegen elk van de vaccinantigenen waren hoog na de reeks met twee doses bij kinderen (Tabel 5).

Tabel 5. Bactericide antilichaamrespons in serum 1 maand na de tweede dosis Bexsero toegediend aan kinderen 2-10 jaar oud na een

schema van 0, 2-maanden

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

* % seropositief = het percentage proefpersonen met een hSBA ≥ 1:4 (tegen referentiestammen voor fHbp, NadA, PorA P1.4 antigenen) en een hSBA ≥ 1:5 (tegen referentiestam voor NHBA antigeen).
** GMT = geometrisch gemiddelde titer.

In het vervolgonderzoek, waarin twee doses Bexsero werden toegediend één maand na elkaar aan niet eerder gevaccineerde kinderen, waren hoge percentages proefpersonen seropositief één maand na de tweede dosis. Een vroege immuunrespons na de eerste dosis werd ook geëvalueerd. Het percentage seropositieve proefpersonen (dat wil zeggen dat een hSBA bereikte van ten minste 1:4) over de stammen varieerde van 46% tot 95% één maand na de eerste dosis en van 69% tot 100% één maand na de tweede dosis (Tabel 6).

Tabel 6. Bactericide antilichaamrespons 1 maand na de tweede dosis Bexsero toegediend aan kinderen van 2-10 jaar oud na een schema van 0, 1-maand

Antigeen		35 tot en met 47 maanden oud	4 tot en met 7 jaar oud	8 tot en met 10 jaar oud
fHbp	% seropositief* (95% BI)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 98% (90,1-99,95)	N=34 100% (89,7-100)
	hSBA GMT** (95% BI)	107 (84-135)	76.62 (54-108)	52.32 (34-81)
NadA	% seropositief (95% BI)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 100% (93,4-100)	N=34 100% (89,7-100)
	hSBA GMT (95% BI)	631 (503-792)	370.41 (264-519)	350.49 (228-540)
PorA P1.4	% seropositief (95% BI)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 100% (93,4-100)	N=33 100% (89,4-100)
	hSBA GMT (95% BI)	34 (27-42)	30.99 (28-49)	30.75 (20-47)
NHBA	% seropositief (95% BI)	N=91 75% (64,5-83,3)	N=52 69% (54,9-81,3)	N=34 76% (58,8-89,3)
	hSBA GMT (95% BI)	12 (7,57-18)	9.33 (5,71-15)	12.35 (6,61-23)

* % seropositief = het percentage proefpersonen met een hSBA ≥ 1:4 (tegen referentiestammen voor fHbp, NadA, PorA P1.4 antigenen) en een hSBA ≥ 1:5 (tegen referentiestam voor NHBA antigeen).
** GMT = geometrisch gemiddelde titer.

In hetzelfde vervolgonderzoek werd ook de antilichaampersistentie beoordeeld en de respons op een boosterdosis bij kinderen die de primaire serie met twee doses kregen op een leeftijd van 2-5 of 6-10 jaar. Na 24-36 maanden nam het percentage seropositieve proefpersonen (dat wil zeggen dat een hSBA bereikte van ten minste 1:4) af en varieerde over de stammen van 21% tot 74% bij kinderen van 4-7 jaar oud en van 47% tot 86% bij kinderen van 8-12 jaar oud. De respons op een boosterdosis die 24-36 maanden na de primaire serie werd toegediend, vormde een indicatie van immunologisch geheugen, aangezien het percentage seropositieve proefpersonen over de stammen varieerde van 93% tot 100% bij kinderen van 4-7 jaar oud en van 96% tot 100% bij kinderen van 8-12 jaar oud.

Immunogeniciteit bij adolescenten (11 jaar of ouder) en volwassenen

Adolescenten kregen twee doses Bexsero toegediend met een interval van een, twee of zes maanden tussen de doses; deze gegevens zijn samengevat in Tabel 7 en Tabel 8.

In onderzoeken bij volwassenen zijn gegevens verkregen na twee doses Bexsero, met een interval van één of twee maanden tussen de doses (zie Tabel 9).

De vaccinatieschema´s van twee doses, toegediend met een interval van één of twee maanden, gaven een vergelijkbare immuunrespons bij zowel volwassenen als adolescenten. Vergelijkbare immuunresponsen werden ook gemeten bij adolescenten die twee doses Bexsero toegediend kregen met een interval van zes maanden.

Tabel 7. Bactericide antilichaamrespons in serum bij adolescenten op één maand na twee doses Bexsero, toegediend volgens verschillende schema´s van twee doses, en persistentie van bactericide antilichamen 18 tot 23 maanden na de tweede dosis

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

* % seropositief = het percentage proefpersonen met hSBA ≥ 1:4.
** GMT = geometrisch gemiddelde titer.

In het onderzoek bij adolescenten werd de bactericide respons na twee doses Bexsero gestratificeerd naar een hSBA-uitgangswaarde van minder dan 1:4 of gelijk aan of groter dan 1:4. De serumresponspercentages en het percentage personen met ten minste een 4-voudige toename in hSBA-titers vanaf de uitgangswaarde tot één maand na de tweede dosis Bexsero zijn samengevat in Tabel 8. Na een vaccinatie met Bexsero was een hoog percentage personen seropositief en bereikte een 4-voudige toename van hSBA-titers, onafhankelijk van de status voor de vaccinatie.

Tabel 8. Percentage adolescenten met een serumrespons en ten minste een 4-voudige toename van bactericide titers op één maand na twee doses Bexsero, toegediend volgens verschillende schema´s van twee doses - gestratificeerd naar pre-vaccinatie titers

Antigeen			0, 1 maanden	0, 2 maanden	0, 6 maanden
fHbp	% seropositief* na 2e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		Titer voor vaccinatie ≥ 1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% 4-voudige toename na 2e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		Titer voor vaccinatie ≥ 1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% seropositief na 2e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie < 1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titer voor vaccinatie ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% 4-voudige toename na 2e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titer voor vaccinatie ≥ 1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% seropositief na 2e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie < 1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titer voor vaccinatie ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% 4-voudige toename na 2e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titer voor vaccinatie ≥ 1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% seropositief na 2e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		Titer voor vaccinatie ≥ 1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% 4-voudige toename na 2e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		Titer voor vaccinatie ≥ 1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

* % seropositief = het percentage proefpersonen met hSBA ≥ 1:4.

Gegevens over antilichaampersistentie voor het onderzoek bij adolescenten werden verkregen uit een fase III-vervolgonderzoek. Ongeveer 7,5 jaar na de primaire serie van twee doses nam het percentage proefpersonen met hSBA ≥ 1:4 af, variërend over de stammen van 29% tot 84%. De respons op een boosterdosis die 7,5 jaar na de primaire serie werd toegediend, vormde een indicatie van immunologisch geheugen, aangezien het percentage proefpersonen dat een hSBA ≥ 1:4 bereikte, over de stammen varieerde van 93% tot 100%.
In hetzelfde onderzoek werden ook de gegevens over antilichaampersistentie uit een aanvullend eerste fase III-onderzoek bij adolescenten beoordeeld. Ongeveer 4 jaar na de primaire serie van twee doses nam het percentage proefpersonen met hSBA ≥ 1:5 over het algemeen af van een bereik over de stammen van 68% tot 100% na de tweede dosis tot een bereik over de stammen van 9% tot 84%. De respons op een boosterdosis die 4 jaar na de primaire serie werd toegediend, vormde een indicatie van immunologisch geheugen, aangezien het percentage proefpersonen met hSBA ≥ 1:5 over de stammen varieerde van 92% tot 100%.

Tabel 9. Bactericide antilichaamrespons in serum bij volwassenen na twee doses Bexsero die zijn toegediend volgens verschillende schema's van twee doses

Antigeen		0, 1 maanden	0, 2 maanden
fHbp	1 maand na 2e dosis	N=28	N=46
	% seropositief* (95% BI)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (95% BI)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 maand na 2e dosis	N=28	N=46
	% seropositief (95% BI)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (95% BI)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 maand na 2e dosis	N=28	N=46
	% seropositief (95% BI)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (95% BI)	47 (30-75)	32 (21-48)

* % seropositief = het percentage proefpersonen met hSBA ≥ 1:4.
** GMT = geometrisch gemiddelde titer.
Bactericide respons in serum op NHBA-antigeen is niet geëvalueerd.

Immunogeniciteit in speciale populaties

Kinderen en adolescenten met complement deficiënties, asplenie of miltdisfunctie

In een fase 3 klinische studie ontvingen kinderen en adolescenten van 2 tot 17 jaar met complement deficienties (40), met asplenie of miltdisfunctie (107) en in leeftijd overeenkomende gezonde personen (85), twee doses Bexsero met een interval tussen beide doses van twee maanden. 1 Maand na het 2-doses vaccinatieschema waren de percentages van de personen met hSBA ≥ 1:5 bij individuen met complement deficienties en asplenie of miltdisfunctie respectievelijk 87% en 97% voor antigeen fHbp, 95% and 100% voor antigeen NadA, 68% en 86% voor antigeen PorA P1.4, 73% en 94% voor antigeen NHBA, wat wijst op een immuunrepons bij deze immuungecompromitteerde personen. Het percentage gezonde personen met hSBA ≥ 1:5 was 98% voor antigeen fHbp, 99% voor antigeen NadA, 83% voor antigeen PorA P1.4, en 99% voor antigeen NHBA.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Histidine
Sucrose
Water voor injectie

Zie rubriek 2 voor het adsorbens.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met een zuigerstop (butylrubber) en met een rubberen afsluitdop.
De afsluitdop en rubberen zuigerstop van de voorgevulde spuit zijn gemaakt met synthetisch rubber.

Verpakkingsgrootten van 1 en 10, met of zonder naalden.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

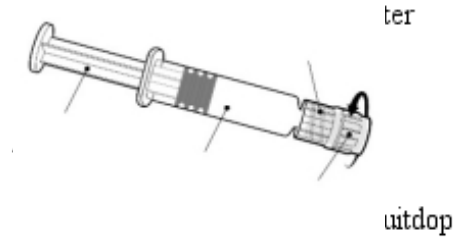
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bij opslag kan fijn, gebroken wit bezinksel waargenomen worden in de voorgevulde spuit die de suspensie bevat.

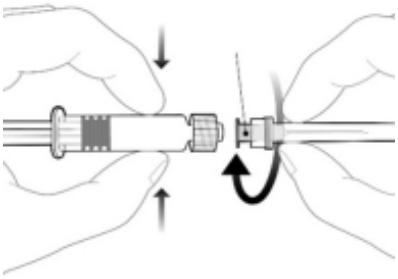
Voor gebruik de voorgevulde spuit goed schudden om een homogene suspensie te verkrijgen.

Het vaccin moet voor toediening visueel worden onderzocht op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes en/of verandering van het uiterlijk worden waargenomen, mag het vaccin niet worden toegediend. Als twee naalden met verschillende lengtes in de verpakking zijn meegeleverd, kiest u de juiste naald voor intramusculaire toediening.

Instructies voor de voorgevulde spuit



Houd de spuit vast bij de cilinder, niet bij de zuiger.
Draai de afsluitdop van de spuit door hem tegen de klok in te draaien.



Om de naald te bevestigen, sluit de naaldhouder aan op de Luer-Lock Adapter en draai een kwartslag met de klok mee totdat u een weerstand voelt.
Trek de zuiger niet uit de cilinder. Als dit gebeurt, dien het vaccin dan niet toe.

Verwijdering
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2013
Datum van laatste verlenging: 18 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26/04/2023 (v15)

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.