

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimenrix pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută
Vaccin meningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W-135 și Y

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituire, 1 doză (0,5 ml) conține:

Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup A ¹	5 micrograme
Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup C ¹	5 micrograme
Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup W-135 ¹	5 micrograme
Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup Y ¹	5 micrograme
¹ conjugată cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic	44 micrograme

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.
Pulberea sau masa compactă liofilizată este albă.
Solventul este limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nimenrix este indicat pentru imunizarea activă a persoanelor începând cu vârsta de 6 săptămâni împotriva infecției meningococice invazive cauzată de *Neisseria meningitidis* serogrupurile A, C, W-135 și Y.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Nimenrix trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

Imunizarea primară

Sugari cu vârsta de la 6 săptămâni până la mai puțin de 6 luni: trebuie administrate două doze, fiecare a câte 0,5 ml, cu un interval de 2 luni între doze.

Sugari cu vârsta de la 6 luni, copii, adolescenți și adulți: trebuie administrată o singură doză de 0,5 ml. O doză primară suplimentară de Nimenrix poate fi considerată adecvată pentru unele persoane (vezi pct. 4.4).

Doze de rapel

Datele privind persistența pe termen lung a anticorpilor după vaccinarea cu Nimenrix sunt disponibile timp de până la 10 ani după vaccinare (vezi pct. 4.4 și 5.1).

După finalizarea ciclului de imunizare primară la sugarii cu vârsta de la 6 săptămâni până la mai puțin de 12 luni, trebuie administrată o doză de rapel la vârsta de 12 luni, cu un interval de cel puțin 2 luni după ultima vaccinare cu Nimenrix (vezi pct. 5.1).

La persoanele vaccinate anterior cu vârsta de 12 luni și peste, Nimenrix poate fi administrat ca o doză de rapel, dacă acestora li s-a administrat vaccinarea primară cu un vaccin meningococic polizaharidic simplu sau conjugat (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Mod de administrare

Imunizarea se va realiza numai prin injecție intramusculară.

La sugari, locul de injectare recomandat este partea anterolaterală a coapsei. La persoanele începând cu vârsta de 1 an, locul de injectare recomandat este partea anterolaterală a coapsei sau mușchiul deltoid (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

În nicio circumstanță Nimenrix nu trebuie să fie administrat pe cale intravasculară, intradermică sau subcutanată.

Înainte de vaccinare, buna practică clinică prevede efectuarea unei verificări a istoricului medical (în special privind vaccinările anterioare și posibile efecte adverse) și a unui examen clinic.

Întotdeauna este necesar să fie imediat disponibile tratamentul și supravegherea medicală adecvate, în eventualitatea reacțiilor anafilactice rare care pot să apară în urma administrării vaccinului.

Afecțiune intercurrentă

Vaccinarea cu Nimenrix trebuie amânată la subiecții care prezintă o afecțiune febrilă acută severă. Prezența unei infecții minore, cum este o răceală, nu trebuie să determine amânarea vaccinării.

Sincopă

Sincopa (leșinul) poate să apară după, sau chiar înaintea oricărei vaccinări, în special la adolescenți, ca un răspuns psihogen la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de câteva simptome neurologice, cum sunt tulburare temporară a vederii, paraestezie și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul recuperării. Pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului, este important să fie luate măsuri de precauție.

Trombocitopenie și tulburări de coagulare

Nimenrix se administrează cu precauție la subiecții cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare, deoarece la acești subiecți poate apărea sângerare după administrarea intramusculară.

Imunodeficiență

Este posibil ca la pacienții care utilizează tratament imunosupresor sau la pacienții cu imunodeficiență să nu se obțină un răspuns imun adecvat.

Persoanele cu deficiențe familiale de complement (de exemplu, deficiențe C5 sau C3) și persoanele cărora li se administrează tratament care inhibă faza finală de activare a complementului (de exemplu, eculizumab) prezintă un risc crescut de boală invazivă provocată de *Neisseria meningitidis* serogrupurile A, C, W-135 și Y, chiar dacă dezvoltă anticorpi după vaccinarea cu Nimenrix.

Protecție împotriva bolii meningococice

Nimenrix asigură protecție numai împotriva *Neisseria meningitidis* serogrupurile A, C, W-135 și Y. Acest vaccin nu protejează împotriva altor grupuri de *Neisseria meningitidis*.

Este posibil să nu se obțină un răspuns imun protector la toate persoanele vaccinate.

Efectul vaccinării anterioare cu vaccin meningococic polizaharidic simplu

Subiecții vaccinați anterior cu un vaccin meningococic polizaharidic simplu și vaccinați cu Nimenrix 30 - 42 luni mai târziu au prezentat o valoare a mediei geometrice a titrurilor (MGT), măsurată printr-un test bactericid utilizând complement seric de iepure (rSBA), mai mică decât cea observată la subiecții care nu fuseseră vaccinați cu niciun vaccin meningococic în ultimii 10 ani (vezi pct. 5.1). Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei observații.

Efectul anticorpului pre-vaccinare asupra anatoxinei tetanice

Siguranța și imunogenitatea Nimenrix a fost evaluată când acesta a fost administrat secvențial sau concomitent cu un vaccin conținând anatoxinele difterică, tetanică și pertussis acelular, virusuri poliomielitice inactivate (1, 2 și 3), antigen de suprafață al hepatitei B și polizaharid al *Haemophilus influenzae* tip b (fosfat de poliribozilribitol, PRP) conjugat cu anatoxină tetanică (DTaP-HBV-IPV/Hib), în al doilea an de viață. Administrarea Nimenrix la o lună după vaccinul DTaP-HBV-IPV/Hib a determinat MGT rSBA mai reduse pentru grupurile A, C și W-135, în comparație cu administrarea concomitentă (vezi pct. 4.5). Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei observații.

Răspunsul imun la sugari cu vârsta cuprinsă între 6 luni până la mai puțin de 12 luni

Administrarea unei doze unice la vârsta de 6 luni s-a asociat cu titruri mai scăzute ale testului bactericid cu complement seric uman (hSBA) pentru grupurile W-135 și Y în comparație cu administrarea a trei doze la 2, 4 și 6 luni (vezi pct. 5.1). Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută. În cazul în care se consideră că un sugar cu vârsta cuprinsă între 6 luni până la mai puțin de 12 luni este expus unui risc special de boală meningococică invazivă ca urmare a expunerii la grupurile W-135 și/sau Y, se poate lua în considerare administrarea unei a doua doze primare de Nimenrix, după un interval de 2 luni.

Răspunsurile imune la copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 luni

Copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 luni au înregistrat titruri rSBA similare la grupurile A, C, W-135 și Y la o lună după administrarea unei doze de Nimenrix sau la o lună după administrarea a două doze de Nimenrix, la un interval de două luni.

Administrarea unei doze unice s-a asociat cu titruri mai scăzute hSBA la grupurile W-135 și Y în comparație cu administrarea a două doze succesive la un interval de două luni. Au fost observate răspunsuri similare la grupurile A și C după administrarea unei doze sau a două doze (vezi pct. 5.1). Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei observații. În cazul în care se consideră că un copil este expus unui risc special de îmbolnăvire cu boală meningococică invazivă ca urmare a expunerii la grupurile W-135 și/sau Y, se poate lua în considerare administrarea celei de-a doua doze de Nimenrix, după un interval de 2 luni. Pentru detalii despre scăderea concentrațiilor de anticorpi împotriva grupului A sau grupului C după administrarea unei prime doze de Nimenrix la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni, vezi secțiunea Persistența titrurilor bactericide serice de anticorpi.

Persistența titrurilor bactericide serice de anticorpi

După administrarea Nimenrix există o scădere a titrurilor bactericide serice de anticorpi împotriva grupului A, utilizând hSBA (vezi pct. 5.1).

Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută. Cu toate acestea, dacă se anticipează că o persoană prezintă un risc deosebit de expunere la grupul A și cu mai mult de aproximativ 1 an în urmă i-a fost administrată o doză de Nimenrix, se poate lua în considerare administrarea unei doze de rapel.

A fost observată o scădere a titrurilor de anticorpi împotriva grupurilor A, C, W-135 și Y pe parcursul timpului. Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută. Se poate lua în considerare administrarea unei doze de rapel la subiecții vaccinați la vârstă mică (12-36 luni) și care prezintă în continuare un risc mare de expunere la boala meningococică determinată de grupurile A, C, W-135 sau Y (vezi pct. 5.1).

Efectul Nimenrix asupra concentrațiilor plasmatice de anticorpi anti-tetanos

Deși a fost observată o creștere a concentrațiilor plasmatice de anticorpi anti-anatoxină tetanică (AT) după vaccinarea cu Nimenrix, Nimenrix nu înlocuiește imunizarea împotriva tetanosului.

Administrarea Nimenrix împreună cu sau cu o lună înainte de un vaccin care conține AT în al doilea an de viață nu reduce răspunsul la AT și nu are un impact semnificativ asupra siguranței. Nu sunt disponibile date pentru subiecți cu vârsta peste 2 ani.

Conținut de sodiu

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate dozată, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La sugari, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu vaccinurile combinate DTaP-HBV-IPV/Hib și cu vaccinul pneumococic conjugat 10-valent.

Începând cu vârsta de 1 an și peste, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu oricare dintre următoarele vaccinuri: vaccin hepatitic A (VHA) și hepatitic B (VHB), vaccin rujeolic - urlian - rubeolic (ROR), vaccin rujeolic - urlian - rubeolic - varicelic (RORV), vaccin pneumococic conjugat 10-valent sau vaccin anti-gripal fără adjuvant.

De asemenea, în al doilea an de viață, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu vaccin combinat diftero-tetanic-pertussis acelular (DTaP), inclusiv combinația vaccinuri DTaP cu hepatitic B, poliomielitit inactivat sau *Haemophilus influenzae* tip b (HBV, IPV sau Hib), cum este vaccinul DTaP-HBV-IPV/Hib, precum și cu vaccinul pneumococic conjugat 13-valent.

La persoane cu vârsta cuprinsă între 9 și 25 ani, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu vaccinul papilomavirus uman bivalent [tipul 16 și 18] recombinant (HPV2).

Ori de câte ori este posibil, Nimenrix și un vaccin care conține anatoxină tetanică, cum este vaccinul DTaP-HBV-IPV/Hib, trebuie administrate concomitent sau Nimenrix trebuie administrat cu cel puțin o lună înainte de vaccinul care conține anatoxină tetanică.

La o lună după administrarea simultană cu un vaccin pneumococic conjugat 10-valent, au fost observate valori mai mici ale mediei geometrice a concentrațiilor de anticorpi (MGC) și ale MGT, conform testului de opsonizare-fagocitare (OPA) pentru un serotip pneumococic (18 C conjugat cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic). Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută. Administrarea concomitentă nu a avut niciun impact asupra răspunsurilor imune la celelalte nouă serotipuri pneumococice.

La o lună după administrarea concomitentă cu un vaccin combinat conținând anatoxinele tetanică, difterică redusă și pertussis acelular, adsorbit (Tdap) la subiecți cu vârsta cuprinsă între 9 și 25 ani, au fost observate MGC mai reduse la fiecare antigen de pertussis (anatoxina pertussis [AP], hemaglutinina filamentoasă [HAF] și pertactina [PRN]). Mai mult de 98% dintre subiecți au avut

concentrații anti-AP, HAF și PRN peste pragul limită al testului. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută. Administrarea concomitentă nu a avut niciun impact asupra răspunsurilor imune la Nimenrix sau la antigenele tetanic sau diferice incluse în Tdap.

În cazul în care Nimenrix trebuie utilizat concomitent cu un alt vaccin administrat injectabil, întotdeauna trebuie să se folosească locuri de injectare diferite.

Este posibil ca la pacienții care utilizează tratament imunosupresor să nu se obțină un răspuns adecvat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Nimenrix la gravide sunt limitate.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Nimenrix trebuie utilizat în timpul sarcinii doar când este absolut necesar și dacă posibilele avantaje depășesc riscurile potențiale pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Nimenrix se excretă în laptele uman.

Nimenrix va fi utilizat în timpul alăptării numai atunci când posibilele avantaje depășesc riscurile potențiale.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, o parte dintre efectele menționate la pct. 4.8 „Reacții adverse” pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Nimenrix prezentată în tabelul de mai jos se bazează pe două seturi de date din studii clinice, după cum urmează:

- O analiză cumulată a datelor de la 9621 subiecți cărora li s-a administrat o doză unică de Nimenrix. Acest total a inclus 3079 copii (cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 23 luni), 909 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, 990 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani, 2317 adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 11 și 17 ani) și 2326 adulți (cu vârsta de la 18 ani până la 55 ani).
- Datele dintr-un studiu efectuat la sugari, cu vârsta între 6 și 12 săptămâni în momentul administrării primei doze (studiul MenACWY-TT-083), la 1052 subiecți s-a administrat cel puțin o doză dintr-o schemă primară cu 2 sau 3 doze de Nimenrix și la 1008 subiecți s-a administrat o doză de rapel la vârsta de aproximativ 12 luni.

Datele de siguranță au fost, de asemenea, evaluate în cadrul unui studiu separat, în care o doză unică de Nimenrix a fost administrată la 274 de persoane cu vârsta de 56 de ani și peste.

Reacții adverse locale și generale

În grupurile de copii cu vârsta între 6-12 săptămâni și între 12-14 luni, în cazul administrării a 2 doze de Nimenrix la un interval de 2 luni, prima și a doua doză au determinat valori similare de reactivitate locală și sistemică.

Profilul reacțiilor adverse locale și generale în cazul utilizării de Nimenrix administrat la subiecți cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 30 ani ca doză de rapel după vaccinarea primară cu Nimenrix sau cu alte vaccinuri meningococice polizaharidice simple sau conjugate a fost similar cu profilul reacțiilor adverse locale și generale observat după vaccinarea primară cu Nimenrix, cu excepția simptomelor gastro-intestinale (inclusiv diareea, vărsăturile și greața), care au fost foarte frecvente în rândul subiecților cu vârsta de 6 ani și peste.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate în funcție de următoarele categorii de frecvență:

Foarte frecvente: ($\geq 1/10$)
 Frecvente: ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
 Mai puțin frecvente: ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
 Rare: ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
 Foarte rare: ($< 1/10\ 000$)
 Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate în studiile cu subiecți cu vârsta de la 6 săptămâni până la 55 ani și din experiența de după punerea pe piață. Reacțiile adverse raportate la subiecții cu vârsta > 55 ani au fost similare cu cele observate la adulții mai tineri.

Tabelul 1. Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse, clasificate pe aparate, sisteme și organe		
Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări ale sângelui și ale sistemului limfatic	Necunoscută***	Limfadenopatie
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Pierdere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Iritabilitate
	Mai puțin frecvente	Insomnie Plâns
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Letargie Cefalee
	Mai puțin frecvente	Hipoestezie Amețeli
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree Vărsături Greață*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Prurit Erupții cutanate tranzitorii**
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Mialgie Durere la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră Edem la nivelul locului de injectare Durere la nivelul locului de injectare Eritem la nivelul locului de injectare Fatigabilitate
	Frecvente	Hematom la nivelul locului de injectare*
	Mai puțin frecvente	Stare generală de rău Indurație la nivelul locului de injectare Prurit la nivelul locului de injectare Senație de căldură la nivelul locului de

Tabelul 1. Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse, clasificate pe aparate, sisteme și organe		
Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
		injectare Anestezie la nivelul locului de injectare
	Cu frecvență necunoscută***	Edem extins al membrului la nivelul căruia s-a efectuat injectarea, în locul în care s-a administrat vaccinul, asociat frecvent cu eritem, uneori extins până la articulația adiacentă sau edem al întregului membru la nivelul căruia s-a efectuat injectarea

*Greața și hematomul la nivelul locului de injectare au apărut mai puțin frecvent la sugari

**Eruptia cutanată tranzitorie a apărut frecvent la sugari

***RA identificată după punerea pe piață

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri meningococice, codul ATC: J07AH08

Mecanism de acțiune

Anticorpilor anti-capsulari anti-meningococ protejează împotriva bolii meningococice prin activitatea bactericidă mediată de complement. Nimenrix induce producerea de anticorpi cu acțiune bactericidă împotriva polizaharidelor capsulare ale *Neisseria meningitidis* de serogrupuri A, C, W-135 și Y, conform determinărilor prin teste care au utilizat fie rSBA fie hSBA.

Imunogenitatea la sugari

În Studiul MenACWY-TT-083, prima doză a fost administrată la vârsta de 6 până la 12 săptămâni, a doua după un interval de 2 luni și o a treia doză (de rapel) a fost administrată la vârsta de aproximativ 12 luni. Au fost administrate concomitent DTaP-HBV-IPV/Hib și un vaccin pneumococic 10-valent. Nimenrix a indus titruri rSBA și hSBA împotriva celor patru grupuri meningococice, după cum este prezentat în Tabelul 2. Răspunsul împotriva grupului C a fost non-inferior celui obținut de vaccinurile aprobate MenC-CRM și MenC-TT în ceea ce privește procentele titrurilor rSBA ≥ 8 la 1 lună după a doua doză.

Datele din acest studiu susțin extrapolarea datelor de imunogenitate și dozele la sugari cu vârsta de la 12 săptămâni până la mai puțin de 6 luni.

Tabelul 2: Titrurile rSBA și hSBA după două doze de Nimenrix (sau MenC-CRM sau MenC-TT) administrate la interval de 2 luni de la prima doză administrată la sugari cu vârsta de 6-12 săptămâni și după un rapel la vârsta de 12 luni (studiul MenACWY-TT-083)

Grup meningococic	Grup de vaccineri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
A	Nimenrix	După doza 2 ⁽¹⁾	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		După doza de rapel ⁽¹⁾	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4; 100)	1007 (836; 1214)
C	Nimenrix	După doza 2 ⁽¹⁾	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		După doza de rapel ⁽¹⁾	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	vaccin MenC-CRM	După doza 2 ⁽¹⁾	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		După doza de rapel ⁽¹⁾	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	vaccin MenC-TT	După doza 2 ⁽¹⁾	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		După doza de rapel ⁽¹⁾	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	Nimenrix	După doza 2 ⁽¹⁾	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		După doza de rapel ⁽¹⁾	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)
Y	Nimenrix	După doza 2 ⁽¹⁾	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		După doza de rapel ⁽¹⁾	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta primară, stabilită conform protocolului.

*analiza rSBA efectuată în laboratoarele Public Health England (PHE) din Marea Britanie

**analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK

⁽¹⁾ recoltare a probei de sânge efectuată la 21 - 48 zile post-vaccinare

În Studiul MenACWY-TT-087, sugarii li s-a administrat fie o doză primară unică la vârsta de 6 luni, urmată de o doză de rapel la vârsta de 15-18 luni (au fost administrate concomitent DTaP-IPV/Hib și un vaccin pneumococic conjugat 10-valent în ambele momente de vaccinare), fie trei doze primare la 2, 4 și 6 luni, urmate de o doză de rapel la vârsta de 15-18 luni. O doză primară unică administrată la

vârsta de 6 luni a indus titruri rSBA intense împotriva celor patru grupuri meningococice, măsurate prin procentul de subiecți cu titruri rSBA ≥ 8 , care au fost comparabile cu răspunsurile după ultima doză a unei serii de trei doze primare. O doză de rapel a produs răspunsuri intense, comparabile între cele două grupuri de dozare, împotriva tuturor celor patru grupuri meningococice. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Titrurile rSBA și hSBA după o doză unică de Nimenrix la sugari cu vârsta de 6 luni și înainte și după un rapel la vârsta de 15-18 luni (Studiul MenACWY-TT-087)

Grup meningo-cocic		rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
A	După doza 1 ⁽¹⁾	163	98,8% (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Înainte de doza de rapel	131	81,7% (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2% (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	După doza de rapel ⁽¹⁾	139	99,3% (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100% (95,7; 100)	1416(1140; 1758)
C	După doza 1 ⁽¹⁾	163	99,4% (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100% (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Înainte de doza de rapel	131	65,6% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	După doza de rapel ⁽¹⁾	139	99,3% (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W	După doza 1 ⁽¹⁾	163	93,9% (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2% (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Înainte de doza de rapel	131	77,9% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	După doza de rapel ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	După doza 1 ⁽¹⁾	163	98,8% (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Înainte de doza de rapel	131	88,5% (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	După doza de rapel ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta primară stabilită conform protocolului.

*analiza rSBA efectuată în laboratoarele PHE din Marea Britanie

**analiza hSBA efectuată la Neomed, Canada

⁽¹⁾recoltare a probei de sânge efectuată la 1 lună post-vaccinare

Măsurarea titrurilor hSBA a fost criteriu secundar final de evaluare în Studiul MenACWY-TT-087. Deși au fost observate răspunsuri similare împotriva grupurilor A și C cu ambele scheme de dozare, o doză primară unică administrată la sugari la vârsta de 6 luni a fost asociată cu titruri hSBA mai reduse împotriva grupurilor W-135 și Y, măsurate prin procentul de subiecți cu titruri hSBA ≥ 8 [87,2% (ÎÎ

95%: 74,3, 95,2) și, respectiv, 92,3% (Î 95%: 81,5, 97,9)] comparativ cu trei doze primare la vârsta de 2, 4 și 6 luni [100% (Î 95%: 96,6, 100) și, respectiv, 100% (Î 95%: 97,1, 100)] (vezi pct. 4.4). După o doză de rapel, titrurile hSBA împotriva tuturor celor patru serogrupuri meningococice au fost comparabile între cele două scheme de dozare. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3.

Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 12-23 luni

În studiile clinice MenACWY-TT-039 și MenACWY-TT-040 o doză unică de Nimenrix a indus titruri SBA împotriva celor patru grupuri meningococice, cu titruri rSBA ale serogrupului C care erau comparabile cu cele produse de către un vaccin autorizat MenC-CRM în ceea ce privește procentele de subiecți cu titruri de rSBA ≥ 8 . În Studiul MenACWY-TT-039, hSBA a fost de asemenea măsurat în calitate de criteriu final de evaluare secundar. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Titrurile SBA* după o doză unică de Nimenrix (sau MenC-CRM) la copii cu vârsta cuprinsă între 12-23 luni (Studiile MenACWY-TT-039/040)

Grup meningo coci c	Grup de vacci nuri	Studiul MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾						Studiul MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
A	Nime nrix	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	Nime nrix	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	vacci n Men C-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	Nime nrix	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	Nime nrix	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohortele stabilite conform protocolului.

⁽¹⁾ recoltare a probei de sânge efectuată la 42 - 56 zile post-vaccinare

⁽²⁾ recoltare a probei de sânge efectuată la 30 - 42 zile post-vaccinare

*analizele SBA efectuate în laboratoarele GSK

În Studiul Men ACWY-TT-104, Nimenrix a indus titruri rSBA împotriva tuturor celor patru grupuri meningococice după una sau două doze administrate la interval de 2 luni, similare din punctul de vedere al procentului de subiecți cu titru rSBA ≥ 8 și MGT așa cum este prezentat în Tabelul 5.

Tabelul 5: Titrurile rSBA și hSBA după una sau două doze de Nimenrix cu prima doză administrată la copii cu vârsta cuprinsă între 12-14 luni (Studiul MenACWY-TT-104)

Grup meningococic	Grup de doze Nimenrix	Coordonată temporală ⁽¹⁾	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
A	1 doză	După doza 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
		După doza 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
	2 doze	După doza 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98; 180)
C	1 doză	După doza 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
		După doza 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
	2 doze	După doza 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281, 485)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
W-135	1 doză	După doza 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5% (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
		După doza 2	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
	2 doze	După doza 1	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9% (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
Y	1 doză	După doza 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	67,6% (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
		După doza 2	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)
	2 doze	După doza 1	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3% (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta stabilită conform protocolului..

⁽¹⁾ recoltare a probei de sânge efectuată la 21 până la 48 zile post-vaccinare

* analiza rSBA efectuată în laboratoarele PHE

** analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK

În Studiul MenACWY-TT-104 titrurile hSBA au fost măsurate ca și criteriu secundar final de evaluare. Nimenrix a indus titruri hSBA mai crescute din punct de vedere al procentului de subiecți cu titru hSBA ≥ 8 împotriva grupurilor W-135 și Y atunci când au fost administrate două doze, în comparație cu situațiile când s-a administrat o singură doză (vezi pct. 4.4). Nimenrix a indus titruri hSBA împotriva grupurilor A și C care au fost similare din punctul de vedere al procentului de subiecți cu titru hSBA ≥ 8 atunci când au fost administrate două doze, în comparație cu situațiile când s-a administrat o singură doză. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5.

Titrurile rSBA și hSBA au fost determinate pe o perioadă de 10 ani la copiii vaccinați inițial cu o doză de Nimenrix sau MenC-CRM la vârsta de 12 până la 23 de luni în studiul MenACWY-TT-027. Persistența titrurilor SBA a fost evaluată în două studii de extensie: MenACWY-TT-032 (până la 5 ani) și MenACWY-TT-100 (până la 10 ani). Studiul MenACWY-TT-100 a evaluat de asemenea răspunsul la o singură doză de rapel de Nimenrix administrată la 10 ani după vaccinarea inițială cu Nimenrix sau MenC-CRM. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 6 (vezi pct. 4.4).

Tabelul 6: Titrurile rSBA și hSBA după o doză unică de Nimenrix (sau MenC-CRM) la copii cu vârsta cuprinsă între 12-23 luni, persistența timp de până la 10 ani, și după rapelul administrat la 10 ani după vaccinarea inițială (Studiile MenACWY-TT-027/032/100)

Grup menin-gocic	Grup de vaccinuri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
A	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		An 4 ⁽²⁾	45	64,4% (48,8; 78,1)	35,1 (19,4; 63,4)	44	52,3% (36,7; 67,5)	8,8 (5,4; 14,2)
		An 5 ⁽²⁾	49	73,5% (58,9; 85,1)	37,4 (22,1; 63,2)	45	35,6% (21,9; 51,2)	5,2 (3,4; 7,8)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	62	66,1% (53,0; 77,7)	28,9 (16,4; 51,0)	59	25,4% (15,0; 38,4)	4,2 (3,0; 5,9)
		(După rapel) ^(3,4)	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190,0 (165; 219)
		An 4 ⁽²⁾	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		An 5 ⁽²⁾	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	62	82,3 % (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(După rapel) ^(3,4)	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	vaccin MenC-CRM	Luna 1 ⁽¹⁾	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		An 4 ⁽²⁾	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		An 5 ⁽²⁾	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(După rapel) ^(3,4)	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)

Grup menin-gococic	Grup de vaccinuri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
W-135	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		An 4 ⁽²⁾	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		An 5 ⁽²⁾	49	34,7% (21,7; 49,6)	18,2 (9,3; 35,3)	46	82,6% (68,6; 92,2)	59,7 (35,1; 101)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	62	30,6% (19,6; 43,7)	15,8 (9,1; 27,6)	52	44,2% (30,5; 58,7)	7,7 (4,9; 12,2)
		(După rapel) ^(3,4)	62	100% (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		An 4 ⁽²⁾	45	62,2% (46,5; 76,2)	44,9 (22,6; 89,3)	41	87,8% (73,8; 95,9)	74,6 (44,5; 125)
		An 5 ⁽²⁾	49	42,9% (28,8; 57,8)	20,6 (10,9; 39,2)	45	80,0% (65,4; 90,4)	70,6 (38,7; 129)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	62	45,2% (32,5; 58,3)	27,4 (14,7; 51,0)	56	42,9% (29,7; 56,8)	9,1 (5,5; 15,1)
		(După rapel) ^(3,4)	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

Analiza imunogenității a fost efectuată pe cohorta stabilită conform protocolului pentru analizele la 1 lună și la 5 ani după vaccinare și pe cohorta stabilită conform protocolului pentru rapel.. Subiecții cu un răspuns suboptim la grupul meningococic C (definit ca titru SBA sub valoarea limită predefinită a testului) trebuiau să primească o doză suplimentară de vaccin MenC înainte de anul 6. Acești subiecți au fost excluși din analiza în anii 4 și 5, dar incluși în analiza în anul 10.

(1) Studiul MenACWY-TT-027

(2) Studiul MenACWY-TT-032

(3) Studiul MenACWY-TT-100

(4) Recoltarea probei de sânge efectuată la 1 lună după o doz de rapel în anul 10.

*analiza rSBA efectuată în laboratoarele GSK pentru probele la 1 lună după vaccinarea primară și în laboratoarele PHE din Marea Britanie pentru testările ulterioare ale probelor la perioadele de timp stabilite.

** analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK și la Neomed, în Canada, pentru referințele temporale din Studiul MenACWY-TT 100

Persistența răspunsului de rapel

Studiul MenACWY-TT-102 a evaluat persistența titrurilor SBA până la 6 ani după o doză de rapel de Nimenrix sau MenC-CRM₁₉₇ administrată în Studiul MenACWY-TT-048 la copiii care au primit inițial același vaccin la vârsta de 12 până la 23 de luni în Studiul MenACWY-TT-039. O doză unică de rapel a fost administrată la 4 ani după vaccinarea inițială. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 7 (vezi pct. 4.4).

Tabelul 7: Titruri rSBA și hSBA după o singură doză de Nimenrix (sau MenC-CRM) la copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni, persistență la 4 ani și răspuns după un rapel la 4 ani după vaccinarea inițială și persistență până la 6 ani după vaccinarea de rapel (Studii MenACWY -TT 039-/ 048/102)

Grup menin-goco-cic	Grup de vaccinuri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	Luna1 ⁽¹⁾	354	99.7% (98.4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77.2% (72.4; 81.6)	19.0 (16.4; 22.1)
		An 4 ⁽²⁾ (Înainte de rapelul Nimenrix)	212	74.5% (68.1; 80.2)	112 (80.3; 156)	187	28.9% (22.5; 35.9)	4.8 (3.9; 5.9)
		(Post -rapel) ^(2,3)	214	100% (98.3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	99.5% (97.3; 100)	1343 (1119; 1612)
		5 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	137	89.8% (83.4; 94.3)	229 (163; 322)	135	53.3% (44.6; 62.0)	13.2 (9.6; 18.3)
		6 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	134	92.5% (86.7; 96.4)	297 (214; 413)	130	58.5% (49.5; 67.0)	14.4 (10.5; 19.7)
C	Nimenrix	Luna1 ⁽¹⁾	354	99.7% (98.4; 100)	478 (437; 522)	341	98.5% (96.6; 99.5)	196 (175; 219)
		An 4 ⁽²⁾ (Înainte de rapelul Nimenrix)	213	39.9% (33.3; 46.8)	12.1 (9.6; 15.2)	200	73.0% (66.3; 79.0)	31.2 (23.0; 42.2)
		(Post -rapel) ^(2,3)	215	100% (98.3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98.3; 100)	15831 (13626; 18394)
		5 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾⁽⁴⁾	137	80.3% (72.6; 86.6)	66.0 (48.1; 90.5)	136	99.3% (96.0; 100)	337 (261; 435)
		6 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	134	71.6% (63.2; 79.1)	39.6 (28.6; 54.6)	130	97.7% (93.4; 99.5)	259 (195; 345)
	Vaccin MenC-CRM	Luna1 ⁽¹⁾	121	97.5% (92.9; 99.5)	212 (170; 265)	116	81.9% (73.7; 88.4)	40.3 (29.5; 55.1)
		An 4 ⁽²⁾ (Înainte de rapelul MenC-CRM ₁₉₇)	43	37.2% (23.0; 53.3)	14.3 (7.7; 26.5)	31	48.4% (30.2; 66.9)	11.9 (5.1; 27.6)
		(Post -rapel) ^(2,3)	43	100% (91.8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100% (89.4; 100)	8646 (5887; 12699)
		5 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾⁽⁴⁾	23	78.3% (56.3; 92.5)	47.3 (19.0; 118)	23	100% (85.2; 100)	241 (139; 420)
		6 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	23	65.2% (42.7; 83.6)	33.0 (14.7; 74.2)	23	95.7% (78.1; 99.9)	169 (94.1; 305)
		W-135	Nimenrix	Luna1 ⁽¹⁾	354	100% (99.0; 100)	2682 (2453; 2932)	336
An 4 ⁽²⁾ (Înainte de rapelul Nimenrix)	213			48.8% (41.9; 55.7)	30.2 (21.9; 41.5)	158	81.6% (74.7; 87.3)	48.3 (36.5; 63.9)
(Post -rapel) ^(2,3)	215			100% (98.3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	100% (98.1; 100)	14411 (12972; 16010)
5 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾⁽⁴⁾	137			88.3% (81.7; 93.2)	184 (130; 261)	136	100% (97.3; 100)	327 (276; 388)
6 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	134			85.8% (78.7; 91.2)	172 (118; 251)	133	98.5% (94.7; 99.8)	314 (255; 388)

Grup menin-gocic	Grup de vaccinuri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
Y	Nimenrix	Luna1 ⁽¹⁾	354	100% (99.0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79.3% (74.5; 83.6)	30.9 (25.8; 37.1)
		An 4 ⁽²⁾ (Înainte de rapelul Nimenrix)	213	58.2% (51.3; 64.9)	37.3 (27.6; 50.4)	123	65.9% (56.8; 74.2)	30.2 (20.2; 45.0)
		(Post -rapel) ^(2,3)	215	100% (98.3; 100)	4585 (4129; 5093)	173	100% (97.9; 100)	6776 (5961; 7701)
		5 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	137	92.7% (87.0; 96.4)	265 (191; 368)	137	97.8% (93.7; 99.5)	399 (321; 495)
		6 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	134	94.0% (88.6; 97.4)	260 (189; 359)	131	97.7% (93.5; 99.5)	316 (253; 394)

Analiza imunogenității a fost realizată pe cohorta stabilită conform protocolului pentru fiecare referință temporală.

(1) Studiu MenACWY-TT-039

(2) Studiu MenACWY-TT-048

(3) Recoltarea probei de sânge a fost efectuată la 1 lună după o doză de rapel în anul 4.

(4) Studiul MenACWY-TT-102

* Analiza rSBA efectuată în laboratoarele GSK pentru probele la 1 lună după vaccinarea primară și în laboratoarele PHE din Marea Britanie pentru testările ulterioare ale probelor la perioadele de timp stabilite.

** Analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK și la Neomed în Canada pentru referințele temporale din Studiul MenACWY-TT-102.

Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 2-10 ani

În Studiul MenACWY-TT-081, s-a demonstrat că o singură doză de Nimenrix este non-inferioară altui vaccin aprobat MenC-CRM, din punct de vedere al răspunsului indus de vaccin împotriva grupului C [94,8% (Î 95%: 91,4; 97,1) și, respectiv 95,7% (Î 95%: 89,2; 98,8)]. Valorile MGT au fost mai mici pentru grupul la care s-a administrat Nimenrix [2795 (95% Î: 2393, 3263)], comparativ cu vaccinul MenC-CRM [5292 (Î 95%: 3815, 7340)].

În Studiul MenACWY-TT-038, s-a demonstrat că o singură doză de Nimenrix este non-inferioară vaccinului aprobat ACWY-PS, din punct de vedere al răspunsului indus de vaccin împotriva celor patru serogrupuri meningococice, așa cum este prezentat în tabelul 8.

Tabelul 8: Titrurile rSBA* după o doză unică de Nimenrix (sau ACWY-PS) la copii cu vârsta cuprinsă între 2-10 ani (Studiul MenACWY-TT-038)

Grup menin-gococic	Nimenrix ⁽¹⁾			Vaccin ACWY-PS ⁽¹⁾		
	N	RV (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	RV (Î 95%)	MGT (Î 95%)
A	594	89,1% (86,3; 91,5)	6343 (5998; 6708)	192	64,6% (57,4; 71,3)	2283 (2023; 2577)
C	691	96,1% (94,4; 97,4)	4813 (4342; 5335)	234	89,7% (85,1; 93,3)	1317 (1043; 1663)
W-135	691	97,4% (95,9; 98,4)	11543 (10873; 12255)	236	82,6% (77,2; 87,2)	2158 (1815; 2565)
Y	723	92,7% (90,5; 94,5)	10825 (10233; 11452)	240	68,8% (62,5; 74,6)	2613 (2237; 3052)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta stabilită conform protocolului.

⁽¹⁾ Recoltare a probei de sânge efectuată la 1 lună post-vaccinare

RV: răspunsul indus de vaccin, definit ca procent de subiecți cu:

- titruri rSBA ≥ 32 pentru subiecții inițial seronegativi (de exemplu, titru rSBA pre-vaccinare < 8)
- o creștere de minimum 4 ori a titrurilor rSBA post-vaccinare, comparativ cu valoarea prevaccinare, la subiecții inițial seropozitivi (de exemplu, titru rSBA pre-vaccinare ≥ 8)

* analiza rSBA efectuată în laboratoarele GSK

Persistența titrurilor SBA a fost evaluată la copiii vaccinați inițial, în Studiul MenACWY-TT-081 așa cum este prezentat în Tabelul 9 (vezi pct. 4.4).

Tabelul 9: Titrurile rSBA și hSBA timp de până la 44 luni după Nimenrix (sau MenC-CRM), la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 ani la data vaccinării (Studiul MenACWY-TT-088)

Grup meningococic	Grup de vaccinuri	Referință temporală (luni)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
A	Nimenrix	32	193	86,5% (80,9; 91,0)	196 (144; 267)	90	25,6% (16,9; 35,8)	4,6 (3,3; 6,3)
		44	189	85,7% (79,9; 90,4)	307 (224; 423)	89	25,8% (17,1; 36,2)	4,8 (3,4; 6,7)
C	Nimenrix	32	192	64,6% (57,4; 71,3)	34,8 (26,0; 46,4)	90	95,6% (89,0; 98,8)	75,9 (53,4; 108)
		44	189	37,0% (30,1; 44,3)	14,5 (10,9; 19,2)	82	76,8% (66,2; 85,4)	36,4 (23,1; 57,2)
	Vaccin MenC-CRM	32	69	76,8% (65,1; 86,1)	86,5 (47,3; 158)	33	90,9% (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 196)
		44	66	45,5% (33,1; 58,2)	31,0 (16,6; 58,0)	31	64,5% (45,4; 80,8)	38,8 (13,3; 113)
W-135	Nimenrix	32	193	77,2% (70,6; 82,9)	214 (149; 307)	86	84,9% (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101)
		44	189	68,3% (61,1; 74,8)	103 (72,5; 148)	87	80,5% (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	Nimenrix	32	193	81,3% (75,1; 86,6)	227 (165; 314)	91	81,3% (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119)
		44	189	62,4% (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114)	76	82,9% (72,5; 90,6)	127 (78,0; 206)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta stabilită conform protocolului pentru evaluarea persistenței, adaptată fiecărei referințe temporale.

*analiza rSBA efectuată în laboratoarele PHE din Marea Britanie

** analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK

Persistența titrurilor hSBA a fost evaluată la 1 an după vaccinare, la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani care au fost vaccinați inițial în Studiul MenACWY-TT-027 (Tabelul 10) (vezi pct.4.4).

Tabelul 10: Titrurile hSBA* după o doză unică de Nimenrix (sau ACWY-PS) la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani și persistența la 1 an după vaccinare (Studiile MenACWY-TT-027/028)

Grup meningococic	Grup de vaccinuri	1 lună post-vaccinare (Studiul MenACWY-TT-027)			Persistența la 1 an (Studiul MenACWY-TT-028)		
		N ⁽¹⁾	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N ⁽¹⁾	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
A	Nimenrix	105	80,0 % (71,1; 87,2)	53,4 (37,3; 76,2)	104	16,3% (9,8; 24,9)	3,5 (2,7; 4,4)
	Vaccinul ACWY-PS	35	25,7% (12,5;43,3)	4,1 (2,6;6,5)	35	5,7% (0,7;19,2)	2,5 (1,9;3,3)
C	Nimenrix	101	89,1% (81,3;94,4)	156 (99,3;244)	105	95,2% (89,2;98,4)	129 (95,4;176)
	Vaccinul ACWY-PS	38	39,5% (24,0;56,6)	13,1 (5,4;32,0)	31	32,3% (16,7;51,4)	7,7 (3,5;17,3)

Grup meningococic	Grup de vaccinuri	1 lună post-vaccinare (Studiul MenACWY-TT-027)			Persistența la 1 an (Studiul MenACWY-TT-028)		
		N ⁽¹⁾	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N ⁽¹⁾	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
W-135	Nimenrix	103	95,1% (89,0;98,4)	133 (99,9;178)	103	100% (96,5;100)	257 (218;302)
	Vaccinul ACWY-PS	35	34,3% (19,1;52,2)	5,8 (3,3;9,9)	31	12,9% (3,6;29,8)	3,4 (2,0;5,8)
Y	Nimenrix	89	83,1% (73,7;90,2)	95,1 (62,4;145)	106	99,1% (94,9;100)	265 (213;330)
	Vaccinul ACWY-PS	32	43,8% (26,4;62,3)	12,5 (5,6;27,7)	36	33,3% (18,6;51,0)	9,3 (4,3;19,9)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta stabilită conform protocolului pentru evaluarea persistenței la 1 an după vaccinare.

Analiza hSBA nu a fost efectuată la copiii cu vârsta între 2 și <6 ani (în momentul vaccinării).

*analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK

Titurile SBA au fost determinate pe o perioadă de 10 ani la copiii vaccinați inițial cu o doză de Nimenrix sau ACWY-PS la vârsta de 2 până la 10 ani în Studiul MenACWY-TT-027. Persistența titurilor SBA a fost evaluată în două studii de extensie: Men ACWY-TT-032 (până la 5 ani) și MenACWY-TT-100 (până la 10 ani). Studiul MenACWY-TT-100 a evaluat de asemenea răspunsul la o singură doză de rapel de Nimenrix administrată la 10 ani după vaccinarea inițială cu Nimenrix sau ACWY-PS. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 11 (vezi pct. 4.4).

Tabelul 11: Titurile rSBA și hSBA după o doză unică de Nimenrix (sau ACWY-PS) la copii cu vârsta între 2-10 ani, persistența timp de până la 10 ani, și după rapelul administrat la 10 ani după vaccinarea inițială (Studiile MenACWY-TT-027/032/100)

Grup meningococic	Grup de vaccinuri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
A	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111 ⁽⁵⁾	81,1% (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		An 5 ⁽²⁾	98	90,8% (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		An 6 ⁽³⁾	98	79,6% (70,3; 87,1)	107 (66,0; 174)	90	41,1% (30,8; 52,0)	6,5 (4,8; 8,8)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	73	89,0% (79,5; 95,1)	96,3 (57,1; 163)	62	33,9% (22,3; 47,0)	4,5 (3,3; 6,2)
		(După rapel) ^(3,4)	74	95,9% (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100% (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
	Vaccin ACWY-PS	Luna 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35 ⁽⁵⁾	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		An 5 ⁽²⁾	13	15,4% (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		An 6 ⁽³⁾	24	12,5% (2,7; 32,4)	5,8 (3,5; 9,6)	21	33,3% (14,6; 57,0)	5,9 (3,0; 11,7)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	17	23,5% (6,8; 49,9)	8,0 (3,3; 19,3)	17	29,4% (10,3; 56,0)	6,2 (2,4; 15,7)
		(După rapel) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100% (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107 ⁽⁵⁾	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		An 5 ⁽²⁾	98	90,8%	79,7	n/a ⁽⁶⁾	--	--

Tabelul 11: Titrurile rSBA și hSBA după o doză unică de Nimenrix (sau ACWY-PS) la copii cu vârsta între 2-10 ani, persistența timp de până la 10 ani, și după rapelul administrat la 10 ani după vaccinarea inițială (Studiile MenACWY-TT-027/032/100)

Grup menin-gococic	Grup de vaccinur i	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
				(83,3; 95,7)	(56,0; 113)			
		An 6 ⁽³⁾	98	82,7% (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8% (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	74	85,1% (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8% (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(După rapel) ^(3,4)	74	100% (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100% (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
	Vaccin ACWY-PS	Luna 1 ⁽¹⁾	74	100% (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38 ⁽⁵⁾	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		An 5 ⁽²⁾	13	100% (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		An 6 ⁽³⁾	24	79,2% (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100% (85,8; 100)	235 (122; 451)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	17	76,5% (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100,0% (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(Post-booster) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94,1 (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)
W-135	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107 ⁽⁵⁾	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		An 5 ⁽²⁾	98	78,6% (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		An 6 ⁽³⁾	98	73,5% (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5% (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	74	68,9% (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0% (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(După rapel) ^(3,4)	74	100% (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100% (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	Vaccin ACWY-PS	Luna 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35 ⁽⁵⁾	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		An 5 ⁽²⁾	13	0% (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		An 6 ⁽³⁾	24	12,5% (2,7; 32,4)	7,6 (3,7; 15,6)	23	30,4% (13,2; 52,9)	7,0 (2,9; 16,9)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	17	23,5% (6,8; 49,9)	15,4 (4,2; 56,4)	15	26,7% (7,8; 55,1)	4,1 (2,0; 8,5)
		(După rapel) ^(3,4)	17	94,1% (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100% (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94 ⁽⁵⁾	83,0% (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		An 5 ⁽²⁾	98	78,6% (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		An 6 ⁽³⁾	98	71,4% (61,4; 80,1)	136 (82,6; 225)	89	65,2% (54,3; 75,0)	40,3 (23,9; 68,1)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de	74	67,6% (55,7; 78,0)	98,5 (54,3; 179)	65	72,3% (59,8; 82,7)	35,7 (21,0; 60,6)

Tabelul 11: Titrurile rSBA și hSBA după o doză unică de Nimenrix (sau ACWY-PS) la copiii cu vârsta între 2-10 ani, persistența timp de până la 10 ani, și după rapelul administrat la 10 ani după vaccinarea inițială (Studiile MenACWY-TT-027/032/100)

Grup meningococic	Grup de vaccineri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
		rapel)						
		(După rapel) ^(3,4)	74	100% (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100% (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
	Vaccin ACWY-PS	Luna 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32 ⁽⁵⁾	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		An 5 ⁽²⁾	13	7,7% (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		An 6 ⁽³⁾	24	20,8% (7,1; 42,2)	11,6 (4,7; 28,7)	24	25,0% (9,8; 46,7)	7,3 (2,7; 19,8)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	17	17,6% (3,8; 43,4)	10,2 (3,5; 30,2)	14	35,7% (12,8; 64,9)	7,8 (2,5; 24,4)
		(După rapel) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100% (80,5; 100)	454 (215; 960)

Analiza imunogenității a fost efectuată pe cohorta stabilită conform protocolului pentru fiecare referință temporală. Subiecții cu un răspuns suboptim la grupul meningococic C (definit ca titruri SBA sub valoarea limită predefinită a testului) trebuiau să primească o doză suplimentară de vaccin MenC înainte de anul 6. Acești subiecți au fost excluși din analiza în anul 5, dar incluși în analize în anii 6 și 10.

- (1) Studiul MenACWT-TT-027
- (2) Studiul MenACWY-TT-032
- (3) Studiul MenACWY-TT-100
- (4) Recoltarea probei de sânge efectuată la 1 lună după o doză de rapel în anul 10.
- (5) Include copiii cu vârsta de la 6 la <11 ani. Analiza hSBA nu a fost efectuată pentru copiii cu vârsta de la 2 la <6 ani (în momentul vaccinării).
- (6) Conform protocolului pentru Studiul MenACWY-TT-032, hSBA nu a fost măsurat pentru această grupă de vârstă în anul 5.

* analiza rSBA efectuată în laboratoarele GSK pentru probele la 1 lună după vaccinarea primară și în laboratoarele PHE din Marea Britanie pentru testările ulterioare ale probelor la perioadele de timp stabilite.

** analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK și la Neomed în Canada pentru referințele temporale din Studiul MenACWY-TT-100

Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11-17 ani și adulți cu vârsta ≥ 18 ani

Au fost efectuate două studii clinice, care au inclus adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11-17 ani (Studiul MenACWY-TT-036) și adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 de ani (Studiul MenACWY-TT-035), în cadrul cărora a fost administrată fie o doză de Nimenrix, fie o doză de vaccin ACWY-PS.

S-a demonstrat că Nimenrix este non-inferior imunologic vaccinului ACWY-PS, din punct de vedere al răspunsului indus de vaccin prezentat în Tabelul 12.

Tabelul 12: Titrurile rSBA* după o singură doză de Nimenrix (sau ACWY-PS) la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11-17 ani și adulți cu vârsta cuprinsă între 18-55 ani (Studiile MenACWY-TT-035/036)

Grup me-ningococic	Grup de vaccinuri	Studiul MenACWY-TT-036 (11-17 ani) ⁽¹⁾			Studiul MenACWY-TT-035 (18-55 ani) ⁽¹⁾		
		N	RV (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	RV (Î 95%)	MGT (Î 95%)
A	Nimenrix	553	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	Vaccin ACWY-PS	191	77,5% (70,9; 83,2)	2947 (2612; 3326)	252	69,8% (63,8; 75,4)	2127 (1909; 2370)
C	Nimenrix	642	97,4% (95,8; 98,5)	13110 (11939; 14395)	849	91,5% (89,4; 93,3)	8866 (8011; 9812)
	Vaccin ACWY-PS	211	96,7% (93,3; 98,7)	8222 (6807; 9930)	288	92,0% (88,3; 94,9)	7371 (6297; 8628)
W-135	Nimenrix	639	96,4% (94,6; 97,7)	8247 (7639; 8903)	860	90,2% (88,1; 92,1)	5136 (4699; 5614)
	Vaccin ACWY-PS	216	87,5% (82,3; 91,6)	2633 (2299; 3014)	283	85,5% (80,9; 89,4)	2461 (2081; 2911)
Y	Nimenrix	657	93,8% (91,6; 95,5)	14086 (13168; 15069)	862	87,0% (84,6; 89,2)	7711 (7100; 8374)
	Vaccin ACWY-PS	219	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta stabilită conform protocolului.

(1) Recoltare a probei de sânge efectuată la 1 lună post-vaccinare

RV: răspunsul indus de vaccin definit ca proporția de subiecți cu:

- Titruri rSBA ≥ 32 pentru subiecții inițial seronegativi (adică titru rSBA prevaccinare < 8)
- o creștere de minimum 4 ori a titrurilor rSBA post-vaccinare, comparativ cu valoarea prevaccinare, la subiecții inițial seropozitivi (de exemplu, titru rSBA pre-vaccinare ≥ 8)

*analiza rSBA efectuată în laboratoarele GSK

Titrurile rSBA au fost determinate pe o perioadă de 10 ani la subiecții vaccinați inițial cu o doză de Nimenrix sau ACWY-PS la vârsta de 11 până la 17 ani în studiul MenACWY-TT-036. Persistența titrurilor rSBA a fost evaluată în două studii de extensie: Men ACWY-TT-043 (până la 5 ani) și MenACWY-TT-101 (la 10 ani). Studiul MenACWY-TT-101 a evaluat de asemenea răspunsul la o singură doză de rapel Nimenrix administrată la 10 ani după vaccinarea inițială cu Nimenrix sau ACWY-PS. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13: Titrurile rSBA* după o singură doză de Nimenrix (sau ACWY-PS) la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11-17 ani, persistența timp de până la 10 ani și după administrarea unui rapel la 10 ani după vaccinarea inițială (Studiile MenACWY-TT-036/043/101)

Grup me-ningococic	Referință temporală	Nimenrix			Vaccin ACWY-PS		
		N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
A	Luna 1 ⁽¹⁾	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	An 3 ⁽²⁾	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)

Grup me-ningococic	Referință temporală	Nimenrix			Vaccin ACWY-PS		
		N	≥ 8 (ÎI 95%)	MGT (ÎI 95%)	N	≥ 8 (ÎI 95%)	MGT (ÎI 95%)
	An 5 ⁽²⁾	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(După rapel) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	Luna 1 ⁽¹⁾	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	An 3 ⁽²⁾	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	An 5 ⁽²⁾	236	88,6% (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,3; 93,4)	366 (224; 599)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(După rapel) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Luna 1 ⁽¹⁾	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	An 3 ⁽²⁾	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	An 5 ⁽²⁾	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(După rapel) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	Luna 1 ⁽¹⁾	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	An 3 ⁽²⁾	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	An 5 ⁽²⁾	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(După rapel) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta stabilită conform protocolului pentru fiecare referință temporală.

- (1) Studiul MenACWY-TT-036
- (2) Studiul MenACWY-TT-043
- (3) Studiul MenACWY-TT-101
- (4) Recoltare a probei de sânge efectuată la 1 lună după o doză de rapel în anul 10.

*analiza rSBA efectuată în laboratoarele GSK pentru probele la 1 lună după vaccinarea primară și în laboratoarele PHE din Marea Britanie pentru testările ulterioare ale probelor la perioadele de timp stabilite.

Persistența hSBA a fost evaluată până la 5 ani după vaccinare, la adolescenți și adulți vaccinați inițial, în Studiul MenACWY-TT-052 așa cum este prezentat în Tabelul 14 (vezi pct.4.4).

Tabelul 14: Titrurile hSBA* după o singură doză de Nimenrix la adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 11 și 25 ani și persistența timp de până la 5 ani după vaccinare (Studiile MenACWY-TT-052/059)

Grup meningococic	Referință temporală	N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
A	Luna 1 ⁽¹⁾	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
	An 1 ⁽²⁾	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
	An 5 ⁽²⁾	141	48,9% (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
C	Luna 1 ⁽¹⁾	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
	An 1 ⁽²⁾	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
	An 5 ⁽²⁾	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
W-135	Luna 1 ⁽¹⁾	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
	An 1 ⁽²⁾	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
	An 5 ⁽²⁾	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
Y	Luna 1 ⁽¹⁾	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
	An 1 ⁽²⁾	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
	An 5 ⁽²⁾	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta stabilita conform protocolului pentru persistență, adaptată fiecărei referințe temporale.

(1) Studiul MenACWY-TT-052

(2) Studiul MenACWY-TT-059

*analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK

Titrurile rSBA au fost determinate pe o perioadă de 10 ani la subiecții vaccinați inițial cu o doză de Nimenrix sau ACWY-PS la vârsta de 11 până la 55 ani în studiul MenACWY-TT-015. Persistența titrurilor rSBA a fost evaluată în două studii de extensie: Men ACWY-TT-020 (până la 5 ani) și MenACWY-TT-099 (până la 10 ani). Studiul MenACWY-TT-099 a evaluat de asemenea răspunsul la o singură doză de rapel de Nimenrix administrată la 10 ani după vaccinarea inițială cu Nimenrix sau ACWY-PS. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 15.

Tabelul 15: Titrurile rSBA* după o singură doză de Nimenrix (sau ACWY-PS) la adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 11-55 ani, persistența timp de până la 10 ani, și după doza de rapel administrată la 10 ani după vaccinarea inițială (Studiile MenACWY-TT-015/020/099)

Grup meningococic	Referință temporală	Nimenrix			Vaccinul ACWY-PS		
		N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
A	Luna 1 ⁽¹⁾	323	100% (98,9; 100)	4945 (4452, 5493)	112	100% (96,8, 100)	2190 (1858, 2582)
	An 4 ⁽²⁾	43	95,3% (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5% (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	An 5 ⁽²⁾	51	84,3% (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9% (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	155	78,1% (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2% (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(După rapel) ^(3,4)	155	100%	4060	52	100%	3585

Grup meningo coccic	Referință temporală	Nimenrix			Vaccinul ACWY-PS		
		N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
			(97,6; 100)	(3384; 4870)		(93,2; 100)	(2751; 4672)
C	Luna 1 ⁽¹⁾	341	99,7% (98,4; 100)	10074 (8700; 11665)	114	100% (96,8; 100)	6546 (5048; 8488)
	An 4 ⁽²⁾	43	76,7% (61,4; 88,2)	126 (61,6; 258)	17	41,2% (18,4; 67,1)	16,7 (5,7; 48,7)
	An 5 ⁽²⁾	51	72,5% (58,3; 84,1)	78,5 (41,8; 147)	18	38,9% (17,3; 64,3)	17,3 (6,0; 49,7)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	154	90,9% (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5% (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(După rapel) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	13824 (10840; 17629)	52	98,1% (89,7; 100)	3444 (1999; 5936)
W-135	Luna 1 ⁽¹⁾	340	99,7% (98,4; 100)	8577 (7615; 9660)	114	100% (96,8; 100)	2970 (2439; 3615)
	An 4 ⁽²⁾	43	90,7% (77,9; 97,4)	240 (128; 450)	17	17,6% (3,8; 43,4)	8,3 (3,6; 19,5)
	An 5 ⁽²⁾	51	86,3% (73,7; 94,3)	282 (146; 543)	19	31,6% (12,6; 56,6)	15,4 (5,7; 41,9)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	154	71,4% (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2% (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(După rapel) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	23431 (17351; 31641)	52	98,1% (89,7; 100)	5793 (3586; 9357)
Y	Luna 1 ⁽¹⁾	340	100% (98,9; 100)	10315 (9317; 11420)	114	100% (96,8; 100)	4574 (3864; 5414)
	An 4 ⁽²⁾	43	86,0% (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	47,1% (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	An 5 ⁽²⁾	51	92,2% (81,1; 97,8)	770 (439; 1351)	19	63,2% (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	154	86,4% (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5% (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(După rapel) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	8958 (7602; 10558)	52	100% (93,2; 100)	5138 (3528; 7482)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta stabilită conform protocolului pentru analizele la 1 lună și la 5 ani după vaccinare și la cohorta stabilită conform protocolului pentru rapel

(1) Studiul MenACWY-TT-015

(2) Studiul MenACWY-TT-020

(3) Studiul MenACWY-TT-099

(4) Recoltarea probei de sânge efectuată la 1 lună după o doză de rapel în anul 10.

* analiza rSBA efectuată în laboratoarele GSK pentru probele la 1 lună după vaccinarea primară și în laboratoarele PHE din Marea Britanie pentru testările ulterioare ale probelor la perioadele de timp stabilite.

În cadrul unui studiu separat (MenACWY-TT-085), a fost administrată o doză unică de Nimenrix la 194 adulți libanezi, cu vârsta de 56 de ani și peste (dintre care 133 cu vârsta cuprinsă între 56-65 ani și 61 cu vârsta > 65 ani). Procentul de subiecți cu titruri rSBA (măsurat în cadrul laboratoarelor GSK) ≥ 128 înainte de vaccinare s-a încadrat între 45% (grup C) și 62% (grup Y). Per total, la 1 lună după vaccinare, procentul de subiecți vaccinați cu titruri rSBA ≥ 128 s-a încadrat între 93% (grup C) și 97% (grup Y). În cadrul subgrupului cu vârsta > 65 ani, procentul de subiecți vaccinați cu titruri rSBA ≥ 128 la 1 lună după vaccinare s-a încadrat între 90% (grup A) și 97% (grup Y).

Răspunsul la rapel pentru subiecți vaccinați anterior cu un vaccin polizaharidic meningococic conjugat anti-*Neisseria meningitidis*

Vaccinarea de rapel cu Nimenrix la subiecții la care s-a efectuat anterior vaccinarea primară cu un vaccin monovalent (MenC-CRM) sau tetravalent meningococic conjugat (MenACWY-TT) a fost studiată la subiecții cu vârsta de 12 luni și peste, care au fost vaccinați cu o doză de rapel. Au fost observate răspunsuri anamnestice intense la antigenul (antigenele) din vaccinul primar (vezi Tabelele 6, 7, 11, 13 și 15).

Răspunsul la Nimenrix la subiecți vaccinați anterior cu un vaccin polizaharidic simplu anti-*Neisseria meningitidis*

În Studiul MenACWY-TT-021 efectuat la subiecți cu vârsta cuprinsă între 4,5-34 ani, imunogenitatea Nimenrix administrat la 30 - 42 de luni după vaccinarea cu un vaccin ACWY-PS a fost comparată cu imunogenitatea asociată Nimenrix administrat la subiecți cu vârste corespunzătoare, nevaccinați cu niciun vaccin meningococic în ultimii 10 ani. S-a obținut un răspuns imun (titru rSBA ≥ 8) împotriva tuturor celor patru serogrupuri meningococice, la toți subiecții, indiferent de istoricul vaccinării antimeningococice. MGT pentru rSBA au fost semnificativ mai scăzute la subiecții cărora le fusese administrat vaccin ACWY-PS cu 30 - 42 de luni înainte de vaccinarea cu Nimenrix; cu toate acestea, 100% dintre subiecți au obținut titruri rSBA ≥ 8 pentru toate patru grupurile meningococice (A, C, W-135, Y) (vezi pct.4.4).

Copii și adolescenți (2-17 ani) cu asplenie anatomică sau funcțională

Studiul MenACWY-TT-084 a comparat răspunsurile imune la administrarea a două doze de Nimenrix la un interval de 2 luni, la 43 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, cu asplenie anatomică sau funcțională și 43 de subiecți cu vârste corespunzătoare, cu funcție splenică normală. La o lună după prima doză de vaccin și la 1 lună după a doua doză, procente similare din cele două grupuri au avut titruri rSBA ≥ 8 și ≥ 128 și titruri hSBA ≥ 4 și ≥ 8 .

Impactul unei doze unice de Nimenrix

În 2018, Olanda a adăugat la programul național de imunizare administrarea de Nimenrix în doză unică la copii, la vârsta de 14 luni, pentru a înlocui vaccinul meningococic conjugat C. De asemenea, în 2018 a fost inițiată o campanie de recuperare, cu administrarea unei doze unice de Nimenrix la adolescenți cu vârsta de 14-18 ani, iar administrarea a devenit rutină în 2020, ducând la un program național de imunizare a copiilor mici și adolescenților. În interval de doi ani, incidența bolii meningococice provocate de serogrupurile C, W și Y a fost semnificativ redusă cu 100% (ÎÎ 95%: 14, 100) la indivizii cu vârsta de 14-18 ani, cu 85% (ÎÎ 95%: 32, 97) la toate vârstele eligibile pentru vaccin (efect direct) și cu 50% (ÎÎ 95%: 28, 65) la vârstele neeligibile pentru vaccin (efect indirect). Impactul Nimenrix a fost în principal determinat de o reducere a bolii cu serogrupul W.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind evaluarea toleranței locale, toxicitatea acută, toxicitatea după doze repetate, toxicității asupra funcției de reproducere/dezvoltării și a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere:

Zahăr
Trometamol

Solvent:

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După reconstituire:

După reconstituire, vaccinul se va administra rapid. Cu toate că întârzierea administrării nu este recomandată, a fost demonstrată stabilitatea după reconstituire pentru 8 ore, la temperatura de 30°C. Dacă nu este utilizat în decurs de 8 ore, a nu se administra vaccinul.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere în flacon (sticlă tip I) cu dop (cauciuc butilic) și solvent în seringă preumplută cu dop (cauciuc butilic).

Ambalaj cu 1 și 10 seringi, cu sau fără ace.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

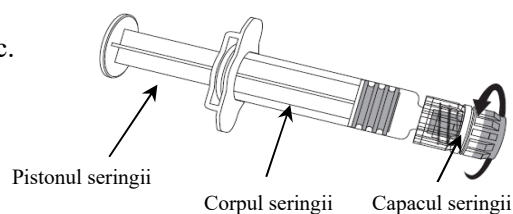
6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru reconstituirea vaccinului cu solventul disponibil în seringă preumplută.

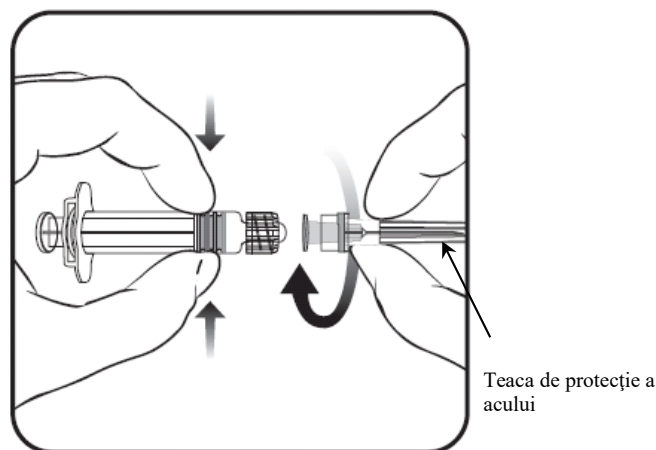
Nimenrix trebuie reconstituit prin adăugarea cantității totale de solvent din seringă preumplută în flaconul care conține pulberea.

Pentru a atașa acul la seringă, urmăriți imaginea de mai jos. Cu toate acestea, este posibil ca seringă furnizată în cutia de Nimenrix să fie ușor diferită (fără filet) față de seringă prezentată în imagine. În acest caz, acul va fi atașat fără înșurubare.

1. Ținând **corpul** seringii într-o mână (evitați să țineți de pistonul seringii), se deșurubează capacul seringii prin rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic.



2. Pentru a atașa acul la seringă, se înșurubează acul la seringă în sensul acelor de ceasornic, până când se percepe blocarea acestuia (Vezi imagine).
3. Se îndepărtează teaca de protecție a acului, care, în anumite situații, poate fi puțin rigidă.



4. Se adaugă solventul la pulbere. După adăugarea solventului la pulbere, amestecul trebuie agitat bine, până când pulberea este complet dizolvată în solvent.

Vaccinul reconstituit este o soluție limpede, incoloră.

Conținutul vaccinului reconstituit trebuie inspectat vizual, pentru observarea particulelor străine și/sau a modificărilor aspectului înainte de administrare. În eventualitatea observării oricăreia dintre acestea, vaccinul se aruncă.

După reconstituire vaccinul trebuie utilizat rapid.

Pentru administrarea vaccinului se va utiliza un ac nou.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/767/001
EU/1/12/767/002
EU/1/12/767/003
EU/1/12/767/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 Aprilie 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 Februarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimenrix pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în flacoane
Vaccin meningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W-135 și Y

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituire, 1 doză (0,5 ml) conține:

Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup A ¹	5 micrograme
Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup C ¹	5 micrograme
Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup W-135 ¹	5 micrograme
Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup Y ¹	5 micrograme
¹ conjugată cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic	44 micrograme

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.
Pulberea sau masa compactă liofilizată este albă.
Solventul este limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nimenrix este indicat pentru imunizarea activă a persoanelor începând cu vârsta de 6 săptămâni împotriva infecției meningococice invazive cauzată de *Neisseria meningitidis* serogrupurile A, C, W-135 și Y.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Nimenrix trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

Imunizarea primară

Sugari cu vârsta de la 6 săptămâni până la mai puțin de 6 luni: trebuie administrate două doze, fiecare a câte 0,5 ml, cu un interval de 2 luni între doze.

Sugari cu vârsta de la 6 luni, copii, adolescenți și adulți: trebuie administrată o singură doză de 0,5 ml. O doză primară suplimentară de Nimenrix poate fi considerată adecvată pentru unele persoane (vezi pct. 4.4).

Doze de rapel

Datele privind persistența pe termen lung a anticorpilor după vaccinarea cu Nimenrix sunt disponibile timp de până la 10 ani după vaccinare (vezi pct. 4.4 și 5.1).

După finalizarea ciclului de imunizare primară la sugarii cu vârsta de la 6 săptămâni până la mai puțin de 12 luni, trebuie administrată o doză de rapel la vârsta de 12 luni, cu un interval de cel puțin 2 luni după ultima vaccinare cu Nimenrix (vezi pct. 5.1).

La persoanele vaccinate anterior cu vârsta de 12 luni și peste, Nimenrix poate fi administrat ca o doză de rapel dacă acestora li s-a administrat vaccinarea primară cu un vaccin meningococic polizaharidic simplu sau conjugat (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Mod de administrare

Imunizarea se va realiza numai prin injecție intramusculară.

La sugari, locul de injectare recomandat este partea anterolaterală a coapsei. La persoanele începând cu vârsta de 1 an, locul de injectare recomandat este partea anterolaterală a coapsei sau mușchiul deltoid (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

În nicio circumstanță Nimenrix nu trebuie să fie administrat pe cale intravasculară, intradermică sau subcutanată.

Înainte de vaccinare, buna practică clinică prevede efectuarea unei verificări a istoricului medical (în special privind vaccinările anterioare și posibile efecte adverse) și a unui examen clinic.

Întotdeauna este necesar să fie imediat disponibile tratamentul și supravegherea medicală adecvate, în eventualitatea reacțiilor anafilactice rare care pot să apară în urma administrării vaccinului.

Afecțiune intercurrentă

Vaccinarea cu Nimenrix trebuie amânată la subiecții care prezintă o afecțiune febrilă acută severă. Prezența unei infecții minore, cum este o răceală, nu trebuie să determine amânarea vaccinării.

Sincopă

Sincopa (leșinul) poate să apară după, sau chiar înaintea oricărei vaccinări, în special la adolescenți, ca un răspuns psihogen la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de câteva simptome neurologice, cum sunt tulburare temporară a vederii, paraestezie și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul recuperării. Pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului, este important să fie luate măsuri de precauție.

Trombocitopenie și tulburări de coagulare

Nimenrix se administrează cu precauție la subiecții cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare, deoarece la acești subiecți poate apărea sângerare după administrarea intramusculară.

Imunodeficiență

Este posibil ca la pacienții care utilizează tratament imunosupresor sau la pacienții cu imunodeficiență să nu se obțină un răspuns imun adecvat.

Persoanele cu deficiențe familiale de complement (de exemplu, deficiențe C5 sau C3) și persoanele cărora li se administrează tratament care inhibă faza finală de activare a complementului (de exemplu, eculizumab) prezintă un risc crescut de boală invazivă provocată de *Neisseria meningitidis* serogrupurile A, C, W-135 și Y, chiar dacă dezvoltă anticorpi după vaccinarea cu Nimenrix.

Protecție împotriva bolii meningococice

Nimenrix asigură protecție numai împotriva *Neisseria meningitidis* serogrupurile A, C, W-135 și Y. Acest vaccin nu protejează împotriva altor grupuri de *Neisseria meningitidis*.

Este posibil să nu se obțină un răspuns imun protector la toate persoanele vaccinate.

Efectul vaccinării anterioare cu vaccin meningococic polizaharidic simplu

Subiecții vaccinați anterior cu un vaccin meningococic polizaharidic simplu și vaccinați cu Nimenrix 30 - 42 luni mai târziu au prezentat o valoare a mediei geometrice a titrurilor (MGT), măsurată printr-un test bactericid utilizând complement seric de iepure (rSBA), mai mică decât cea observată la subiecții care nu fuseseră vaccinați cu niciun vaccin meningococic în ultimii 10 ani (vezi pct. 5.1). Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei observații.

Efectul anticorpului pre-vaccinare asupra anatoxinei tetanice

Siguranța și imunogenitatea Nimenrix a fost evaluată când acesta a fost administrat secvențial sau concomitent cu un vaccin conținând anatoxinele difterică, tetanică și pertussis acelular, virusuri poliomielitice inactivate (1, 2 și 3), antigen de suprafață al hepatitei B și polizaharid al *Haemophilus influenzae* tip b (fosfat de poliribozilribitol, PRP) conjugat cu anatoxină tetanică (DTaP-HBV-IPV/Hib), în al doilea an de viață. Administrarea Nimenrix la o lună după vaccinul DTaP-HBV-IPV/Hib a determinat MGT rSBA mai reduse pentru grupurile A, C și W-135, în comparație cu administrarea concomitentă (vezi pct. 4.5). Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei observații.

Răspunsul imun la sugari cu vârsta cuprinsă între 6 luni până la mai puțin de 12 luni

Administrarea unei doze unice la vârsta de 6 luni s-a asociat cu titruri mai scăzute ale testului bactericid cu complement seric uman (hSBA) la grupurile W-135 și Y în comparație cu administrarea a trei doze la 2, 4 și 6 luni (vezi pct. 5.1). Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută. În cazul în care se consideră că un sugar cu vârsta cuprinsă între 6 luni până la mai puțin de 12 luni este expus unui risc special de boală meningococică invazivă ca urmare a expunerii la grupurile W-135 și/sau Y, se poate lua în considerare administrarea unei a doua doze primare de Nimenrix, după un interval de 2 luni.

Răspunsurile imune la copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 luni

Copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 luni au înregistrat titruri rSBA similare la grupurile A, C, W-135 și Y la o lună după administrarea unei doze de Nimenrix sau la o lună după administrarea a două doze de Nimenrix, la un interval de două luni.

Administrarea unei doze unice s-a asociat cu titruri mai scăzute ale hSBA la grupurile W-135 și Y în comparație cu administrarea a două doze succesive la un interval de două luni. Au fost observate răspunsuri similare la grupurile A și C după administrarea unei doze sau a două doze (vezi pct. 5.1). Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei observații. În cazul în care se consideră că un copil este expus unui risc special de îmbolnăvire cu boală meningococică invazivă ca urmare a expunerii la grupurile W-135 și/sau Y, se poate lua în considerare administrarea celei de-a doua doze de Nimenrix după un interval de 2 luni. Pentru detalii despre scăderea concentrațiilor de anticorpi împotriva grupului A sau grupului C după administrarea unei prime doze de Nimenrix la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni, vezi secțiunea Persistența titrurilor bactericide serice de anticorpi.

Persistența titrurilor bactericide serice de anticorpi

După administrarea Nimenrix există o scădere a titrurilor bactericide serice de anticorpi împotriva grupului A, utilizând hSBA (vezi pct. 5.1). Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Cu toate acestea, dacă se anticipează că o persoană prezintă un risc deosebit de expunere la grupul A și cu mai mult de aproximativ 1 an în urmă i-a fost administrată o doză de Nimenrix, se poate lua în considerare administrarea unei doze de rapel.

A fost observată o scădere a titrurilor de anticorpi pentru grupurile A, C, W-135 și Y pe parcursul timpului. Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută. Se poate lua în considerare administrarea unei doze de rapel la subiecții vaccinați la vârstă mică (12-36 luni) și care prezintă în continuare un risc mare de expunere la boala meningococică determinată de grupurile A, C, W-135 sau Y (vezi pct. 5.1).

Efectul Nimenrix asupra concentrațiilor plasmatice de anticorpi anti-tetanos

Deși a fost observată o creștere a concentrațiilor plasmatice de anticorpi anti-anatoxina tetanică (AT) după vaccinarea cu Nimenrix, Nimenrix nu înlocuiește imunizarea împotriva tetanosului. Administrarea Nimenrix împreună cu sau cu o lună înainte de un vaccin care conține AT în al doilea an de viață nu reduce răspunsul la AT și nu are un impact semnificativ asupra siguranței. Nu sunt disponibile date pentru subiecți cu vârsta peste 2 ani.

Conținut de sodiu

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate dozată, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La sugari, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu vaccinurile combinate DTaP-HBV-IPV/Hib și cu vaccinul pneumococic conjugat 10-valent.

Începând cu vârsta de 1 an și peste, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu oricare dintre următoarele vaccinuri: vaccin hepatitic A (VHA) și hepatitic B (VHB), vaccin rujeolic - urlian - rubeolic (ROR), vaccin rujeolic - urlian - rubeolic - varicelic (RORV), vaccin pneumococic conjugat 10-valent sau vaccin anti-gripal fără adjuvant.

De asemenea, în al doilea an de viață Nimenrix poate fi administrat concomitent cu vaccin combinat diftero-tetanic-pertussis acelular (DTaP), inclusiv combinația vaccinuri DTaP cu hepatitic B, poliomielitit inactivat sau *Haemophilus influenzae* tip b (HBV, IPV sau Hib), cum este vaccinul DTaP-HBV-IPV/Hib precum și cu vaccinul pneumococic conjugat 13-valent.

La persoane cu vârsta cuprinsă între 9 și 25 ani, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu vaccinul papilomavirus uman bivalent [tipul 16 și 18] recombinant (HPV2).

Ori de câte ori este posibil, Nimenrix și un vaccin care conține anatoxină tetanică, cum este vaccinul DTaP-HBV-IPV/Hib, trebuie administrate concomitent sau Nimenrix trebuie administrat cu cel puțin o lună înainte de vaccinul care conține anatoxină tetanică.

La o lună după administrarea simultană cu un vaccin pneumococic conjugat 10-valent, au fost observate valori mai mici ale mediei geometrice a concentrațiilor de anticorpi (MGC) și ale MGT conform testului de opsonizare-fagocitare (OPA) pentru un serotip pneumococic (18 C conjugat cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic). Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută. Administrarea concomitentă nu a avut niciun impact asupra răspunsurilor imune la celelalte nouă serotipuri pneumococice.

La o lună după administrarea concomitentă cu un vaccin combinat conținând anatoxinele tetanică, difterică redusă și pertussis acelular, adsorbit (Tdap) la subiecți cu vârsta cuprinsă între 9 și 25 ani, au fost observate MGC mai reduse la fiecare antigen de pertussis (anatoxina pertussis [AP], hemaglutinina filamentoasă [HAF] și pertactina [PRN]). Mai mult de 98% dintre subiecți au avut concentrații anti-AP, HAF și PRN peste pragul limită al testului. Relevanța clinică a acestor observații

nu este cunoscută. Administrarea concomitentă nu a avut niciun impact asupra răspunsurilor imune la Nimenrix sau la antigenele tetanic sau difteric incluse în Tdap.

În cazul în care Nimenrix trebuie utilizat concomitent cu un alt vaccin administrat injectabil, întotdeauna trebuie să se folosească locuri de injectare diferite.

Este posibil ca la pacienții care utilizează tratament imunosupresor să nu se obțină un răspuns adecvat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Nimenrix la gravide sunt limitate.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Nimenrix trebuie utilizat în timpul sarcinii doar când este absolut necesar și dacă posibilele avantaje depășesc riscurile potențiale pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Nimenrix se excretă în laptele uman.

Nimenrix va fi utilizat în timpul alăptării numai atunci când posibilele avantaje depășesc riscurile potențiale.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, o parte dintre efectele menționate la pct. 4.8 „Reacții adverse” pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Nimenrix prezentată în tabelul de mai jos se bazează pe două seturi de date din studii clinice, după cum urmează:

- O analiză cumulată a datelor de la 9621 subiecți cărora li s-a administrat o doză unică de Nimenrix. Acest total a inclus 3079 copii (cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 23 luni), 909 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, 990 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani, 2317 adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 11 și 17 ani) și 2326 adulți (cu vârsta de la 18 ani până la 55 ani).
- Datele dintr-un studiu efectuat la sugari, cu vârsta între 6 și 12 săptămâni în momentul administrării primei doze (studiul MenACWY-TT-083), la 1052 subiecți s-a administrat cel puțin o doză dintr-o schemă primară cu 2 sau 3 doze de Nimenrix și la 1008 subiecți s-a administrat o doză de rapel la vârsta de aproximativ 12 luni.

Datele de siguranță au fost, de asemenea, evaluate în cadrul unui studiu separat, în care o doză unică de Nimenrix a fost administrată la 274 de persoane cu vârsta de 56 de ani și peste.

Reacții adverse locale și generale

În grupurile de copii cu vârsta între 6-12 săptămâni și între 12-14 luni, în cazul administrării a 2 doze de Nimenrix la un interval de 2 luni, prima și a doua doză au determinat valori similare de reactogenitate locală și sistemică.

Profilul reacțiilor adverse locale și generale în cazul utilizării de Nimenrix administrat la subiecți cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 30 ani ca doză de rapel după vaccinarea primară cu Nimenrix sau cu alte vaccinuri meningococice polizaharidice simple sau conjugate a fost similar cu profilul reacțiilor adverse locale și generale observat după vaccinarea primară cu Nimenrix, cu excepția simptomelor gastro-intestinale (inclusiv diareea, vărsăturile și greața), care au fost foarte frecvente în rândul subiecților cu vârsta de 6 ani și peste.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate în funcție de următoarele categorii de frecvență:

Foarte frecvente: ($\geq 1/10$)
Frecvente: ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
Mai puțin frecvente: ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Rare: ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
Foarte rare: ($< 1/10\ 000$)
Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate în studiile cu subiecți cu vârsta de la 6 săptămâni până la 55 ani și din experiența de după punerea pe piață. Reacțiile adverse raportate la subiecții cu vârsta > 55 ani au fost similare cu cele observate la adulții mai tineri.

Tabelul 1. Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări ale sângelui și ale sistemului limfatic	Necunoscută***	Limfadenopatie
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Pierdere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Iritabilitate
	Mai puțin frecvente	Insomnie Plâns
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Letargie Cefalee
	Mai puțin frecvente	Hipoestezie Amețeli
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree Vărsături Greață*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Prurit Erupții cutanate tranzitorii**
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Mialgie Durere la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră Edem la nivelul locului de injectare Durere la nivelul locului de injectare Eritem la nivelul locului de injectare Fatigabilitate
	Frecvente	Hematom la nivelul locului de injectare*

	Mai puțin frecvente	Stare generală de rău Indurație la nivelul locului de injectare Prurit la nivelul locului de injectare Senzație de căldură la nivelul locului de injectare Anestezie la nivelul locului de injectare
	Cu frecvență necunoscută***	Edem extins al membrului la nivelul căruia s-a efectuat injectarea, în locul în care s-a administrat vaccinul, asociat frecvent cu eritem, uneori extins până la articulația adiacentă sau edem al întregului membru la nivelul căruia s-a efectuat injectarea.

*Greața și hematumul la nivelul locului de injectare au apărut mai puțin frecvent la sugari

**Erupecia cutanată tranzitorie a apărut frecvent la sugari

***RA identificată după punerea pe piață

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri meningococice, codul ATC: J07AH08

Mecanism de acțiune

Anticorpilor anti-capsulari anti-meningococ protejează împotriva bolii meningococice prin activitatea bactericidă mediată de complement. Nimenrix induce producerea de anticorpi cu acțiune bactericidă împotriva polizaharidelor capsulare ale *Neisseria meningitidis* de serogrupuri A, C, W-135 și Y, conform determinărilor prin teste care au utilizat fie rSBA fie hSBA.

Imunogenitatea la sugari

În Studiul MenACWY-TT-083, prima doză a fost administrată la vârsta de 6 până la 12 săptămâni, a doua după un interval de 2 luni și o a treia doză (de rapel) a fost administrată la vârsta de aproximativ 12 luni. Au fost administrate concomitent DTaP-HBV-IPV/Hib și un vaccin pneumococic 10-valent. Nimenrix a indus titruri rSBA și hSBA împotriva celor patru grupuri meningococice, după cum este prezentat în Tabelul 2. Răspunsul împotriva grupului C a fost non-inferior celui obținut de vaccinurile aprobate MenC-CRM și MenC-TT în ceea ce privește procentele titrurilor rSBA ≥ 8 la 1 lună după a doua doză.

Datele din acest studiu susțin extrapolarea datelor de imunogenitate și dozele la sugari cu vârsta de la 12 săptămâni până la mai puțin de 6 luni.

Tabelul 2: Titrurile rSBA și hSBA după două doze de Nimenrix (sau MenC-CRM sau MenC-TT) administrate la interval de 2 luni de la prima doză administrată la sugari cu vârsta de 6-12 săptămâni și după un rapel la vârsta de 12 luni (studiul MenACWY-TT-083)

Grup meningo-cocic	Grup de vaccinuri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
A	Nimenrix	După doza 2 ⁽¹⁾	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		După doza de rapel ⁽¹⁾	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4; 100)	1007 (836; 1214)
C	Nimenrix	După doza 2 ⁽¹⁾	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		După doza de rapel ⁽¹⁾	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	vaccin MenC-CRM	După doza 2 ⁽¹⁾	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		După doza de rapel ⁽¹⁾	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	vaccin MenC-TT	După doza 2 ⁽¹⁾	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		După doza de rapel ⁽¹⁾	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	Nimenrix	După doza 2 ⁽¹⁾	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		După doza de rapel ⁽¹⁾	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)
Y	Nimenrix	După doza 2 ⁽¹⁾	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		După doza de rapel ⁽¹⁾	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta primară, stabilită conform protocolului.

*analiza rSBA efectuată în laboratoarele Public Health England (PHE) din Marea Britanie

**analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK

⁽¹⁾ recoltare a probei de sânge efectuată la 21 - 48 zile post-vaccinare

În Studiul MenACWY-TT-087, sugarilor li s-a administrat fie o doză primară unică la vârsta de 6 luni, urmată de o doză de rapel la vârsta de 15-18 luni (au fost administrate concomitent DTaP-IPV/Hib și un vaccin pneumococic conjugat 10-valent în ambele momente de vaccinare), fie trei doze primare la 2, 4 și 6 luni, urmate de o doză de rapel la vârsta de 15-18 luni. O doză primară unică administrată la vârsta de 6 luni a indus titruri rSBA intense împotriva celor patru grupuri meningococice, măsurate prin procentul de subiecți cu titruri rSBA ≥ 8 , care au fost comparabile cu răspunsurile după ultima doză a unei serii de trei doze primare. O doză de rapel a produs răspunsuri intense, comparabile între cele două grupuri de dozare, împotriva tuturor celor patru grupuri meningococice. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Titrurile rSBA și hSBA după o doză unică de Nimenrix la sugari cu vârsta de 6 luni și înainte și după rapel la vârsta de 15-18 luni (Studiul MenACWY-TT-087)

Grup meningococic	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
A	După doza 1 ⁽¹⁾	163	98,8(95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Înainte de doza de rapel	131	81,7% (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2% (54; 77)	20,8(13,5; 32,2)
	După doza de rapel ⁽¹⁾	139	99,3% (96,1; 100)	2762 (2310,3; 3303)	83	100% (95,7; 100)	1416(1140; 1758)
C	După doza 1 ⁽¹⁾	163	99,4% (96,6; 100)	592 (482 726)	66	100% (94,6;100)	523 (382; 717)
	Înainte de doza de rapel	131	65,6% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	După doza de rapel ⁽¹⁾	139	99,3% (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W	După doza 1 ⁽¹⁾	163	93,9% (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2% (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Înainte de doza de rapel	131	77,9% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	După doza de rapel ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	După doza 1 ⁽¹⁾	163	98,8% (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Înainte de doza de rapel	131	88,5% (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	După doza de rapel ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta primară stabilită conform protocolului.

*analiza rSBA efectuată în laboratoarele PHE din Marea Britanie

**analiza hSBA efectuată la Neomed, Canada

⁽¹⁾recoltare a probei de sânge efectuată la 1 lună post-vaccinare

Măsurarea titrurilor hSBA a fost criteriu secundar final de evaluare în Studiul MenACWY-TT-087. Deși au fost observate răspunsuri similare împotriva grupurilor A și C cu ambele scheme de dozare, o doză primară unică administrată la sugari la vârsta de 6 luni a fost asociată cu titruri hSBA mai reduse împotriva grupurilor W-135 și Y, măsurate prin procentul de subiecți cu titruri hSBA ≥ 8 [87,2% (Î 95%: 74,3, 95,2) și, respectiv, 92,3% (Î 95%: 81,5, 97,9)] comparativ cu trei doze primare la vârsta de 2, 4 și 6 luni [100% (Î 95%: 96,6, 100) și respectiv, 100% (Î 95%: 97,1, 100)] (vezi pct. 4.4). După o doză de rapel, titrurile hSBA împotriva tuturor celor patru grupuri meningococice au fost comparabile între cele două scheme de dozare. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3.

Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 12-23 luni

În studiile clinice MenACWY-TT-039 și MenACWY-TT-040, o doză unică de Nimenrix a indus răspunsuri rSBA împotriva celor patru grupuri meningococice, cu titruri rSBA ale serogrupului C care erau comparabile cu cele produse de către un vaccin autorizat MenC-CRM în ceea ce privește procentele de subiecți cu titruri de rSBA ≥ 8 . În Studiul MenACWY-TT-039, hSBA a fost de asemenea măsurat în calitate de criteriu final de evaluare secundar. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Titrurile SBA* după o doză unică de Nimenrix (sau MenC-CRM) la copii cu vârsta cuprinsă între 12-23 luni (Studiile MenACWY-TT-039/040)

Grup meningococic	Grup de vaccini	Studiul MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾						Studiul MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
A	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	vaccin MenC-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5 ; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorte, stabilite conform protocolului.

⁽¹⁾ recoltare a probei de sânge efectuată la 42 - 56 zile post-vaccinare

⁽²⁾ recoltare a probei de sânge efectuată la 30 - 42 zile post-vaccinare

*analizele SBA efectuate în laboratoarele GSK

În Studiul Men ACWY-TT-104, Nimenrix a indus titruri rSBA împotriva tuturor celor patru grupuri meningococice după una sau două doze administrate la interval de 2 luni, similare din punctul de vedere al procentajului de subiecți cu titru rSBA ≥ 8 și MGT așa cum este prezentat în Tabelul 5.

Tabelul 5: Titrurile rSBA și hSBA după una sau două doze de Nimenrix cu prima doză administrată la copii cu vârsta cuprinsă între 12-14 luni (studiul MenACWY-TT-104)

Grup meningococic	Grup de doze Nimenrix	Coordonată temporală ⁽¹⁾	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
A	1 doză	După doza 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
	2 doze	După doza 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98; 180)
		După doza 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
C	1 doză	După doza 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
	2 doze	După doza 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		După doza 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
W-135	1 doză	După doza 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5% (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
	2 doze	După doza 1	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9% (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		După doza 2	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
Y	1 doză	După doza 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	67,6% (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
	2 doze	După doza 1	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3% (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		După doza 2	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohortă stabilită conform protocolului

⁽¹⁾ recoltare a probei de sânge efectuată la 21 până la 48 zile post-vaccinare

*analiza rSBA efectuată în laboratoarele PHE

**analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK

În Studiul MenACWY-TT-104 titrurile hSBA au fost măsurate ca criteriu secundar final de evaluare. Nimenrix a indus titruri hSBA mai crescute din punct de vedere al procentului de subiecți cu titru hSBA ≥ 8 împotriva grupurilor W-135 și Y atunci când au fost administrate două doze, în comparație cu situațiile când s-a administrat o singură doză (vezi pct. 4.4). Nimenrix a indus titruri hSBA împotriva grupurilor A și C care au fost similare din punctul de vedere al procentului de subiecți cu titru hSBA ≥ 8 atunci când au fost administrate două doze, în comparație cu situațiile când s-a administrat o singură doză. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5.

Titrurile rSBA și hSBA au fost determinate pe o perioadă de 10 ani la copiii vaccinați inițial cu o doză de Nimenrix sau MenC-CRM la vârsta de 12 până la 23 de luni în studiul MenACWY-TT-027. Persistența titrurilor SBA a fost evaluată în două studii de extensie: MenACWY-TT-032 (până la 5 ani) și MenACWY-TT-100 (până la 10 ani). Studiul MenACWY-TT-100 a evaluat de asemenea răspunsul la o singură doză de rapel de Nimenrix administrată la 10 ani după vaccinarea inițială cu Nimenrix sau MenC-CRM. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 6 (vezi pct. 4.4).

Tabelul 6: Titrurile rSBA și hSBA după o doză unică de Nimenrix(sau MenC-CRM) la copii cu vârsta cuprinsă între 12-23 luni; persistența timp de până la 10 ani, și după rapelul administrat la 10 ani după vaccinarea inițială (Studiile MenACWY-TT-027/032/100)

Grup menin-gocic	Grup de vaccinuri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
A	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		An 4 ⁽²⁾	45	64,4% (48,8; 78,1)	35,1 (19,4; 63,4)	44	52,3% (36,7; 67,5)	8,8 (5,4; 14,2)
		An 5 ⁽²⁾	49	73,5% (58,9; 85,1)	37,4 (22,1; 63,2)	45	35,6% (21,9; 51,2)	5,2 (3,4; 7,8)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	62	66,1% (53,0; 77,7)	28,9 (16,4; 51,0)	59	25,4% (15,0; 38,4)	4,2 (3,0; 5,9)
		(După rapel) ^(3,4)	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190,0 (165; 219)
		An 4 ⁽²⁾	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		An 5 ⁽²⁾	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	62	82,3 % (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(După rapel) ^(3,4)	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	vaccin MenC-CRM	Luna 1 ⁽¹⁾	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		An 4 ⁽²⁾	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		An 5 ⁽²⁾	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)

Grup menin-gococic	Grup de vaccinuri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(După rapel) ^(3,4)	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)
W-135	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		An 4 ⁽²⁾	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		An 5 ⁽²⁾	49	34,7% (21,7; 49,6)	18,2 (9,3; 35,3)	46	82,6% (68,6; 92,2)	59,7 (35,1; 101)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	62	30,6% (19,6; 43,7)	15,8 (9,1; 27,6)	52	44,2% (30,5; 58,7)	7,7 (4,9; 12,2)
		(După rapel) ^(3,4)	62	100% (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		An 4 ⁽²⁾	45	62,2% (46,5; 76,2)	44,9 (22,6; 89,3)	41	87,8% (73,8; 95,9)	74,6 (44,5; 125)
		An 5 ⁽²⁾	49	42,9% (28,8; 57,8)	20,6 (10,9; 39,2)	45	80,0% (65,4; 90,4)	70,6 (38,7; 129)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	62	45,2% (32,5; 58,3)	27,4 (14,7; 51,0)	56	42,9% (29,7; 56,8)	9,1 (5,5; 15,1)
		(După rapel) ^(3,4)	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

Analiza imunogenității a fost efectuată pe cohorta stabilită conform protocolului pentru analizele la 1 lună și la 5 ani după vaccinare și pe cohorta stabilită conform protocolului pentru rapel. Subiecții cu un răspuns suboptimal la grupul meningococic C (definit ca titru SBA sub valoarea limită predefinită a testului) trebuiau să primească o doză suplimentară de vaccin MenC înainte de anul 6. Acești subiecți au fost excluși din analiza în anii 4 și 5, dar incluși în analiza în anul 10.

(1) Studiul MenACWY-TT-027

(2) Studiul MenACWY-TT-032

(3) Studiul MenACWY-TT-100

(4) Recoltarea probei de sânge efectuată la 1 lună după o doză de rapel în anul 10.

*analiza rSBA efectuată în laboratoarele GSK pentru probele la 1 lună după vaccinarea primară și în laboratoarele PHE din Marea Britanie pentru testările ulterioare ale probelor la perioadele de timp stabilite.

**analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK și la Neomed, în Canada, pentru referințele temporale din Studiul MenACWY-TT-100.

Persistența răspunsului de rapel

Studiul MenACWY-TT-102 a evaluat persistența titrurilor SBA timp de până la 6 ani după o doză de rapel de Nimenrix sau MenC-CRM₁₉₇ administrată în Studiul MenACWY-TT-048 la copii cărora li se administrase inițial același vaccin la vârsta de 12 până la 23 luni în studiul MenACWY-TT-039. A fost

administrată o singură doză de rapel la 4 ani după vaccinarea inițială. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 7 (vezi pct. 4.4).

Tabelul 7: Titrurile rSBA și hSBA după o doză unică de Nimenrix (sau MenC-CRM) la copii cu vârsta cuprinsă între 12-23 luni, persistența la 4 ani și răspunsul după un rapel la 4 ani după vaccinarea inițială, și persistența timp de până la 6 ani după vaccinarea de rapel (Studiile MenACWY-TT-039/048/102)

Grup meningococic	Grup de vaccinuri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (ÎI 95%)	MGT (ÎI 95%)	N	≥ 8 (ÎI 95%)	MGT (ÎI 95%)
A	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	354	99,7% (98,4, 100,0)	2205 (2008, 2422)	338	77,2% (72,4, 81,6)	19,0 (16,4, 22,1)
		An 4 ⁽²⁾ (Înainte de rapelul Nimenrix)	212	74,5% (68,1, 80,2)	112 (80,3, 156)	187	28,9% (22,5, 35,9)	4,8 (3,9, 5,9)
		(După rapel) ^(2,3)	214	100,0% (98,3, 100,0)	7173 (6389, 8054)	202	99,5% (97,3, 100,0)	1343 (1119, 1612)
		5 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	137	89,8% (83,4, 94,3)	229 (163, 322)	135	53,3% (44,6, 62,0)	13,2 (9,6, 18,3)
		6 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	134	92,5% (86,7, 96,4)	297 (214, 413)	130	58,5% (49,5, 67,0)	14,4 (10,5, 19,7)
C	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	354	99,7% (98,4, 100,0)	478 (437, 522)	341	98,5% (96,6, 99,5)	196 (175, 219)
		An 4 ⁽²⁾ (Înainte de rapelul Nimenrix)	213	39,9% (33,3, 46,8)	12,1 (9,6, 15,2)	200	73,0% (66,3, 79,0)	31,2 (23,0, 42,2)
		(După rapel) ^(2,3)	215	100,0% (98,3, 100,0)	4512 (3936, 5172)	209	100,0% (98,3, 100,0)	15831 (13626, 18394)
		5 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	137	80,3% (72,6, 86,6)	66,0 (48,1, 90,5)	136	99,3% (96,0, 100,0)	337 (261, 435)
		6 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	134	71,6% (63,2, 79,1)	39,6 (28,6, 54,6)	130	97,7% (93,4, 99,5)	259 (195, 345)
	MenC-CRM vaccine	Luna 1 ⁽¹⁾	121	97,5% (92,9, 99,5)	212 (170, 265)	116	81,9% (73,7, 88,4)	40,3 (29,5, 55,1)
		An 4 ⁽²⁾ (Înainte de rapelul MenC-CRM ₁₉₇)	43	37,2% (23,0, 53,3)	14,3 (7,7, 26,5)	31	48,4% (30,2, 66,9)	11,9 (5,1, 27,6)
		(După rapel) ^(2,3)	43	100,0% (91,8, 100,0)	3718 (2596, 5326)	33	100,0% (89,4, 100,0)	8646 (5887, 12699)
		5 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	23	78,3% (56,3, 92,5)	47,3 (19,0, 118)	23	100,0% (85,2, 100,0)	241 (139, 420)
		6 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	23	65,2% (42,7, 83,6)	33,0 (14,7, 74,2)	23	95,7% (78,1, 99,9)	169 (94,1, 305)
		W-135	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	354	100% (99,0,	2682 (2453, 2932)	336

Grup meningococic	Grup de vaccineri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
				100,0)				
		An 4 ⁽²⁾ (Înainte de rapelul Nimenrix)	213	48,8% (41,9, 55,7)	30,2 (21,9, 41,5)	158	81,6% (74,7, 87,3)	48,3 (36,5, 63,9)
		(După rapel) ^(2,3)	215	100,0% (98,3, 100,0)	10950 (9531, 12579)	192	100%0 (98,1, 100,0)	14411 (12972 , 16010)
		5 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	137	88,3% (81,7, 93,2)	184 (130, 261)	136	100,0% (97,3, 100,0)	327 (276, 388)
		6 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	134	85,8% (78,7, 91,2)	172 (118, 251)	133	98,5% (94,7, 99,8)	314 (255, 388)
Y	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	354	100% (99,0, 100,0)	2729 (2473, 3013)	329	79,3% (74,5, 83,6)	30,9 (25,8, 37,1)
		An 4 ⁽²⁾ (Înainte de rapelul Nimenrix)	213	58,2% (51,3, 64,9)	37,3 (27,6, 50,4)	123	65,9% (56,8, 74,2)	30,2 (20,2, 45,0)
		(După rapel) ^(2,3)	215	100,0% (98,3, 100,0)	4585 (4129, 5093)	173	100,0% (97,9, 100,0)	6776 (5961, 7701)
		5 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	137	92,7% (87,0, 96,4)	265 (191, 368)	137	97,8% (93,7, 99,5)	399 (321, 495)
		6 ani după doza de rapel ⁽⁴⁾	134	94,0% (88,6, 97,4)	260 (189, 359)	131	97,7% (93,5, 99,5)	316 (253, 394)

Analiza imunogenității a fost efectuată pe cohorta stabilită conform protocolului pentru fiecare referință temporală.

(1) Studiul MenACWY-TT-039

(2) Studiul MenACWY-TT-048

(3) Recoltarea probei de sânge efectuată la 1 lună după o doză de rapel în anul 4.

(4) Studiul MenACWY-TT-102

* analiza rSBA efectuată în laboratoarele GSK pentru probele la 1 lună după vaccinarea primară și în laboratoarele PHE din Marea Britanie pentru testările ulterioare ale probelor la perioadele de timp stabilite.

**analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK și la Neomed, în Canada, pentru referințele temporale din Studiul MenACWY-TT-102.

Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 2-10 ani

În Studiul MenACWY-TT-081, s-a demonstrat că o singură doză de Nimenrix este non-inferioară altui vaccin aprobat MenC-CRM, din punct de vedere al răspunsului indus de vaccin împotriva grupului C [94,8% (Î 95%: 91,4; 97,1) și, respectiv, 95,7% (Î 95%: 89,2; 98,8)]. Valorile MGT au fost mai mici pentru grupul la care s-a administrat Nimenrix [2795 (95% Î: 2393, 3263)], comparativ cu vaccinul MenC-CRM [5292 (Î 95%: 3815, 7340)].

În Studiul MenACWY-TT-038, s-a demonstrat că o singură doză de Nimenrix este non-inferioară vaccinului aprobat ACWY-PS, din punct de vedere al răspunsului indus de vaccin împotriva celor patru serogrupuri meningococice, așa cum este prezentat în tabelul 8.

Tabelul 8: Titrurile rSBA*după o doză unică de Nimenrix (sau ACWY-PS) la copii cu vârsta cuprinsă între 2-10 ani (Studiul MenACWY-TT-038)

Grup meningococic	Nimenrix			Vaccin ACWY-PS ⁽¹⁾		
	N	RV (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N	RV (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
A	594	89,1% (86,3; 91,5)	6343 (5998; 6708)	192	64,6% (57,4; 71,3)	2283 (2023; 2577)
C	691	96,1% (94,4; 97,4)	4813 (4342; 5335)	234	89,7% (85,1; 93,3)	1317 (1043; 1663)
W-135	691	97,4% (95,9; 98,4)	11543 (10873; 12255)	236	82,6% (77,2; 87,2)	2158 (1815; 2565)
Y	723	92,7% (90,5; 94,5)	10825 (10233; 11452)	240	68,8% (62,5; 74,6)	2613 (2237; 3052)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta stabilită conform protocolului.

⁽¹⁾ Recoltare a probei de sânge efectuată la 1 lună post-vaccinare

RV: răspunsul indus de vaccin, definit ca procent de subiecți cu:

- titruri rSBA ≥ 32 pentru subiecții inițial seronegativi (de exemplu, titru rSBA pre-vaccinare < 8)
- o creștere de minimum 4 ori a titrurilor rSBA post-vaccinare, comparativ cu valoarea prevaccinare la subiecții inițial seropozitivi (de exemplu, titru rSBA pre-vaccinare ≥ 8)

* analiza rSBA efectuată în laboratoarele GSK

Persistența titrurilor SBA a fost evaluată la copiii vaccinați inițial, în Studiul MenACWY-TT-081 așa cum este prezentat în Tabelul 9 (vezi pct. 4.4).

Tabelul 9: Titrurile rSBA și hSBA timp de până la 44 luni după Nimenrix (sau MenC-CRM), la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 ani la data vaccinării (studiul MenACWY-TT-088)

Grup meningococic	Grup de vaccinuri	Referință temporală (luni)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
A	Nimenrix	32	193	86,5% (80,9; 91,0)	196 (144; 267)	90	25,6% (16,9; 35,8)	4,6 (3,3; 6,3)
		44	189	85,7% (79,9; 90,4)	307 (224; 423)	89	25,8% (17,1; 36,2)	4,8 (3,4; 6,7)
C	Nimenrix	32	192	64,6% (57,4; 71,3)	34,8 (26,0; 46,4)	90	95,6% (89,0; 98,8)	75,9 (53,4; 108)
		44	189	37,0% (30,1; 44,3)	14,5 (10,9; 19,2)	82	76,8% (66,2; 85,4)	36,4 (23,1; 57,2)
	Vaccin MenC-CRM	32	69	76,8% (65,1; 86,1)	86,5 (47,3; 158)	33	90,9% (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 196)
		44	66	45,5% (33,1; 58,2)	31,0 (16,6; 58,0)	31	64,5% (45,4; 80,8)	38,8 (13,3; 113)
W-135	Nimenrix	32	193	77,2% (70,6; 82,9)	214 (149; 307)	86	84,9% (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101)
		44	189	68,3% (61,1; 74,8)	103 (72,5; 148)	87	80,5% (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	Nimenrix	32	193	81,3% (75,1; 86,6)	227 (165; 314)	91	81,3% (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119)
		44	189	62,4% (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114)	76	82,9% (72,5; 90,6)	127 (78,0; 206)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta stabilită conform protocolului pentru evaluarea persistenței, adaptată fiecărei referințe temporale.

*analiza rSBA efectuată în laboratoarele PHE din Marea Britanie

** analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK

Persistența titrurilor hSBA a fost evaluată la 1 an după vaccinare, la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani care au fost vaccinați inițial în Studiul MenACWY-TT-027 (Tabelul 10) (vezi pct.4.4).

Tabelul 10: Titrurile hSBA* după o doză unică de Nimenrix (sau ACWY-PS) la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani și persistența la 1 an după vaccinare (Studiile MenACWY-TT-027/028)

Grup meningococic	Grup de vaccinuri	1 lună post-vaccinare (Studiul MenACWY-TT-027)			Persistența la 1 an (Studiul MenACWY-TT-028)		
		N ⁽¹⁾	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N ⁽¹⁾	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
A	Nimenrix	105	80,0 % (71,1; 87,2)	53,4 (37,3; 76,2)	104	16,3% (9,8; 24,9)	3,5 (2,7; 4,4)
	Vaccinul ACWY-PS	35	25,7% (12,5;43,3)	4,1 (2,6;6,5)	35	5,7% (0,7;19,2)	2,5 (1,9;3,3)
C	Nimenrix	101	89,1% (81,3;94,4)	156 (99,3;244)	105	95,2% (89,2;98,4)	129 (95,4;176)
	Vaccinul ACWY-PS	38	39,5% (24,0;56,6)	13,1 (5,4;32,0)	31	32,3% (16,7;51,4)	7,7 (3,5;17,3)
W-135	Nimenrix	103	95,1% (89,0;98,4)	133 (99,9;178)	103	100% (96,5;100)	257 (218;302)
	Vaccinul ACWY-PS	35	34,3% (19,1;52,2)	5,8 (3,3;9,9)	31	12,9% (3,6;29,8)	3,4 (2,0;5,8)
Y	Nimenrix	89	83,1% (73,7;90,2)	95,1 (62,4;145)	106	99,1% (94,9;100)	265 (213;330)
	Vaccinul ACWY-PS	32	43,8% (26,4;62,3)	12,5 (5,6;27,7)	36	33,3% (18,6;51,0)	9,3 (4,3;19,9)

Analiza imunogenității a fost realizată pe cohorta stabilită conform protocolului pentru evaluarea persistenței la 1 an după vaccinare.

Analiza hSBA nu a fost efectuată la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani (la momentul vaccinării). * analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK

Titrurile SBA au fost determinate pe o perioadă de 10 ani la copiii vaccinați inițial cu o doză de Nimenrix sau ACWY-PS la vârsta de 2 până la 10 ani în Studiul MenACWY-TT-027. Persistența titrurilor SBA a fost evaluată în două studii de extensie: Men ACWY-TT-032 (până la 5 ani) și MenACWY-TT-100 (până la 10 ani). Studiul MenACWY-TT-100 a evaluat de asemenea răspunsul la o singură doză de rapel de Nimenrix administrată la 10 ani după vaccinarea inițială cu Nimenrix sau ACWY-PS. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 11 (vezi pct. 4.4).

Tabelul 11: Titrurile rSBA și hSBA după o doză unică de Nimenrix (sau ACWY-PS) la copii cu vârsta între 2-10 ani, persistența timp de până la 10 ani, și după rapelul administrat la 10 ani după vaccinarea inițială (Studiile MenACWY-TT-027/032/100)

Grup meningococic	Grup de vaccinuri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
A	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111 ⁽⁵⁾	81,1% (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		An 5 ⁽²⁾	98	90,8% (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		An 6 ⁽³⁾	98	79,6% (70,3; 87,1)	107 (66,0; 174)	90	41,1% (30,8; 52,0)	6,5 (4,8; 8,8)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de	73	89,0% (79,5;	96,3 (57,1; 163)	62	33,9% (22,3;	4,5 (3,3; 6,2)

Tabelul 11: Titrurile rSBA și hSBA după o doză unică de Nimenrix (sau ACWY-PS) la copii cu vârsta între 2-10 ani, persistența timp de până la 10 ani, și după rapelul administrat la 10 ani după vaccinarea inițială (Studiile MenACWY-TT-027/032/100)

Grup meningococic	Grup de vaccineri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
C	Vaccin ACWY-PS	rapel)		95,1)			47,0)	
		(După rapel) ^(3,4)	74	95,9% (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100% (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
		Luna 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35 ⁽⁵⁾	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		An 5 ⁽²⁾	13	15,4% (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		An 6 ⁽³⁾	24	12,5% (2,7; 32,4)	5,8 (3,5; 9,6)	21	33,3% (14,6; 57,0)	5,9 (3,0; 11,7)
	Nimenrix	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	17	23,5% (6,8; 49,9)	8,0 (3,3; 19,3)	17	29,4% (10,3; 56,0)	6,2 (2,4; 15,7)
		(După rapel) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100% (80,5; 100)	211 (131; 340)
		Luna 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107 ⁽⁵⁾	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		An 5 ⁽²⁾	98	90,8% (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		An 6 ⁽³⁾	98	82,7% (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8% (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
W-135	Vaccin ACWY-PS	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	74	85,1% (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8% (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(După rapel) ^(3,4)	74	100% (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100% (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
		Luna 1 ⁽¹⁾	74	100% (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38 ⁽⁵⁾	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		An 5 ⁽²⁾	13	100% (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		An 6 ⁽³⁾	24	79,2% (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100% (85,8; 100)	235 (122; 451)
	Nimenrix	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	17	76,5% (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100,0% (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(Post-booster) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94,1 (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)
		Luna 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107 ⁽⁵⁾	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		An 5 ⁽²⁾	98	78,6% (69,1;	209 (128; 340)	n/a ⁽⁶⁾	--	--

Tabelul 11: Titrurile rSBA și hSBA după o doză unică de Nimenrix (sau ACWY-PS) la copii cu vârsta între 2-10 ani, persistența timp de până la 10 ani, și după rapelul administrat la 10 ani după vaccinarea inițială (Studiile MenACWY-TT-027/032/100)

Grup meningococic	Grup de vaccineri	Referință temporală	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
Y	Vaccin ACWY-PS			86,2)				
		An 6 ⁽³⁾	98	73,5% (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5% (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	74	68,9% (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0% (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(După rapel) ^(3,4)	74	100% (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100% (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
		Luna 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35 ⁽⁵⁾	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
	An 5 ⁽²⁾	13	0% (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n/a ⁽⁶⁾	--	--	
	An 6 ⁽³⁾	24	12,5% (2,7; 32,4)	7,6 (3,7; 15,6)	23	30,4% (13,2; 52,9)	7,0 (2,9; 16,9)	
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	17	23,5% (6,8; 49,9)	15,4 (4,2; 56,4)	15	26,7% (7,8; 55,1)	4,1 (2,0; 8,5)	
	(După rapel) ^(3,4)	17	94,1% (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100% (78,2; 100)	200 (101; 395)	
	Y	Nimenrix	Luna 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94 ⁽⁵⁾	83,0% (73,8; 89,9)
An 5 ⁽²⁾			98	78,6% (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
An 6 ⁽³⁾			98	71,4% (61,4; 80,1)	136 (82,6; 225)	89	65,2% (54,3; 75,0)	40,3 (23,9; 68,1)
An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)			74	67,6% (55,7; 78,0)	98,5 (54,3; 179)	65	72,3% (59,8; 82,7)	35,7 (21,0; 60,6)
(După rapel) ^(3,4)			74	100% (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100% (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
Vaccin ACWY-PS		Luna 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32 ⁽⁵⁾	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		An 5 ⁽²⁾	13	7,7% (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		An 6 ⁽³⁾	24	20,8% (7,1; 42,2)	11,6 (4,7; 28,7)	24	25,0% (9,8; 46,7)	7,3 (2,7; 19,8)
		An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	17	17,6% (3,8; 43,4)	10,2 (3,5; 30,2)	14	35,7% (12,8; 64,9)	7,8 (2,5; 24,4)
		(După rapel) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100% (80,5; 100)	454 (215; 960)

Analiza imunogenității a fost efectuată pe cohorta stabilită conform protocolului pentru fiecare referință temporală. Subiecții cu un răspuns suboptim la grupul meningococic C (definit ca titruri SBA sub valoarea limită predefinită a testului) trebuiau să primească o doză suplimentară de vaccin MenC înainte de anul 6. Acești subiecți au fost excluși din analiza în anul 5, dar incluși în analize în anii 6 și 10.

- (1) Studiul MenACWT-TT-027
- (2) Studiul MenACWY-TT-032
- (3) Studiul MenACWY-TT-100
- (4) Recoltarea probei de sânge efectuată la 1 lună după o doză de rapel în anul 10.
- (5) Include copiii cu vârsta de la 6 la <11 ani. Analiza hSBA nu a fost efectuată pentru copiii cu vârsta de la 2 la <6 ani (în momentul vaccinării).
- (6) Conform protocolului pentru Studiul MenACWY-TT-032, hSBA nu a fost măsurat pentru această grupă de vârstă în anul 5.

*analiza rSBA efectuată în laboratoarele GSK pentru probele la 1 lună după vaccinarea primară și în laboratoarele PHE din Marea Britanie pentru testările ulterioare ale probelor la perioadele de timp stabilite.

**analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK și la Neomed, în Canada, pentru referințele temporale din Studiul MenACWY-TT-100.

Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11-17 ani și adulți cu vârsta \geq 18 ani

Au fost efectuate două studii clinice, care au inclus adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11-17 ani (Studiul MenACWY-TT-036) și adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 de ani (Studiul MenACWY-TT-035), în cadrul cărora a fost administrată fie o doză de Nimenrix, fie o doză de vaccin ACWY-PS.

S-a demonstrat că Nimenrix este non-inferior imunologic vaccinului ACWY-PS, din punct de vedere al răspunsului indus de vaccin prezentat în tabelul 12).

Tabelul 12: Titrurile rSBA* după o singură doză de Nimenrix (sau ACWY-PS) la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11-17 ani și adulți cu vârsta cuprinsă între 18-55 ani (Studiile MenACWY-TT-035/036)

Grup meningococic	Grup de vaccinuri	Studiul MenACWY-TT-036 (11-17 ani) ⁽¹⁾			Studiul MenACWY-TT-035 (18-55 ani) ⁽¹⁾		
		N	RV (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	RV (Î 95%)	MGT (Î 95%)
A	Nimenrix	55 3	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	Vaccin ACWY-PS	19 1	77,5% (70,9; 83,2)	2947 (2612; 3326)	252	69,8% (63,8; 75,4)	2127 (1909; 2370)
C	Nimenrix	64 2	97,4% (95,8; 98,5)	13110 (11939; 14395)	849	91,5% (89,4; 93,3)	8866 (8011; 9812)
	Vaccin ACWY-PS	21 1	96,7% (93,3; 98,7)	8222 (6807; 9930)	288	92,0% (88,3; 94,9)	7371 (6297; 8628)
W-135	Nimenrix	63 9	96,4% (94,6; 97,7)	8247 (7639; 8903)	860	90,2% (88,1; 92,1)	5136 (4699; 5614)
	Vaccin ACWY-PS	21 6	87,5% (82,3; 91,6)	2633 (2299; 3014)	283	85,5% (80,9; 89,4)	2461 (2081; 2911)
Y	Nimenrix	65 7	93,8% (91,6; 95,5)	14086 (13168; 15069)	862	87,0% (84,6; 89,2)	7711 (7100; 8374)
	Vaccin ACWY-PS	21 9	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta stabilită conform protocolului.

- (1) Recoltare a probei de sânge efectuată la 1 lună post-vaccinare

RV: răspunsul indus de vaccin definit ca proporția de subiecți cu:

- Titruri rSBA ≥ 32 pentru subiecții inițial seronegativi (adică titru rSBA prevaccinare < 8)
- o creștere de minimum 4 ori a titrurilor rSBA post-vaccinare, comparativ cu valoarea prevaccinare, la subiecții inițial seropozitivi (de exemplu, titru rSBA pre-vaccinare ≥ 8)

*analiza rSBA efectuată în laboratoarele GSK

Titfurile rSBA au fost determinate pe o perioadă de 10 ani la subiecții vaccinați inițial cu o doză de Nimenrix sau ACWY-PS la vârsta de 11 până la 17 ani în studiul MenACWY-TT-036. Persistența titrurilor rSBA a fost evaluată în două studii de extensie: Men ACWY-TT-043 (până la 5 ani) și MenACWY-TT-101 (la 10 ani). Studiul MenACWY-TT-101 a evaluat de asemenea răspunsul la o singură doză de rapel Nimenrix administrată la 10 ani după vaccinarea inițială cu Nimenrix sau ACWY-PS. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13: Titfurile rSBA* după o singură doză de Nimenrix (sau ACWY-PS) la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11-17 ani, persistența timp de până la 10 ani și după administrarea unui rapel la 10 ani după vaccinarea inițială (Studiile MenACWY-TT-036/043/101)

Grup me-ningococic	Refe-rință tempo-rală	Nimenrix			Vaccin ACWY-PS		
		N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)	N	≥ 8 (ÎÎ 95%)	MGT (ÎÎ 95%)
A	Luna 1 ⁽¹⁾	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	An 3 ⁽²⁾	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	An 5 ⁽²⁾	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(După rapel) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	Luna 1 ⁽¹⁾	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	An 3 ⁽²⁾	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	An 5 ⁽²⁾	236	88,6% (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,3; 93,4)	366 (224; 599)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(După rapel) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Luna 1 ⁽¹⁾	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	An 3 ⁽²⁾	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	An 5 ⁽²⁾	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	An 10 ⁽³⁾	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)

Grup meningococic	Referință temporală	Nimenrix			Vaccin ACWY-PS		
		N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
	(Înainte de rapel)						
	(După rapel) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	Luna 1 ⁽¹⁾	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	An 3 ⁽²⁾	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	An 5 ⁽²⁾	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(După rapel) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta stabilită conform protocolului pentru fiecare referință temporală.

(1) Studiul MenACWY-TT-036

(2) Studiul MenACWY-TT-043

(3) Studiul MenACWY-TT-101

(4) Recoltare a probei de sânge efectuată la 1 lună după o doză de rapel în anul 10.

*analiza rSBA efectuată în laboratoarele GSK pentru probele la 1 lună după vaccinarea primară și în laboratoarele PHE din Marea Britanie pentru testările ulterioare ale probelor la perioadele de timp stabilite.

Persistența hSBA a fost evaluată până la 5 ani după vaccinare, la adolescenți și adulți vaccinați inițial, în Studiul MenACWY-TT-052 așa cum este prezentat în Tabelul 14) (vezi pct.4.4).

Tabelul14: Titrurile hSBA* după o singură doză de Nimenrix la adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 11 și 25 ani și persistența timp de până la 5 ani după vaccinare (Studiile MenACWY-TT-052/059)

Grup meningococic	Referință temporală	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
A	Luna 1 ⁽¹⁾	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
	An 1 ⁽²⁾	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
	An 5 ⁽²⁾	141	48,9% (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
C	Luna 1 ⁽¹⁾	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
	An 1 ⁽²⁾	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
	An 5 ⁽²⁾	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
W-135	Luna 1 ⁽¹⁾	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
	An 1 ⁽²⁾	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
	An 5 ⁽²⁾	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
Y	Luna 1 ⁽¹⁾	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
	An 1 ⁽²⁾	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
	An 5 ⁽²⁾	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta ATP pentru persistență, adaptată fiecărei referințe temporale.

(1) Studiul MenACWY-TT-052

(2) Studiul MenACWY-TT-059

*analiza hSBA efectuată în laboratoarele GSK

Titrurile rSBA au fost determinate pe o perioadă de 10 ani la subiecții vaccinați inițial cu o doză de Nimenrix sau ACWY-PS la vârsta de 11 până la 55 ani în studiul MenACWY-TT-015. Persistența titrurilor rSBA a fost evaluată în două studii de extensie: Men ACWY-TT-020 (până la 5 ani) și MenACWY-TT-099 (până la 10 ani). Studiul MenACWY-TT-099 a evaluat de asemenea răspunsul la o singură doză de rapel de Nimenrix administrată la 10 ani după vaccinarea inițială cu Nimenrix sau ACWY-PS. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 15.

Tabelul 15: Titrurile rSBA * după o singură doză de Nimenrix (sau ACWY-PS) la adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 11-55 ani, persistența timp de până la 10 ani, și după doza de rapel administrată la 10 ani după vaccinarea inițială (Studiile MenACWY-TT-015/020/099)

Grup meningo coccic	Referință temporală	Nimenrix			Vaccinul ACWY-PS		
		N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
A	Luna 1 ⁽¹⁾	323	100% (98,9; 100)	4945 (4452; 5493)	112	100% (96,8; 100)	2190 (1858; 2582)
	An 4 ⁽²⁾	43	95,3% (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5% (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	An 5 ⁽²⁾	51	84,3% (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9% (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	155	78,1% (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2% (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(După rapel) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	4060 (3384; 4870)	52	100% (93,2; 100)	3585 (2751; 4672)
C	Luna 1 ⁽¹⁾	341	99,7% (98,4; 100)	10074 (8700; 11665)	114	100% (96,8; 100)	6546 (5048; 8488)
	An 4 ⁽²⁾	43	76,7% (61,4; 88,2)	126 (61,6; 258)	17	41,2% (18,4; 67,1)	16,7 (5,7; 48,7)
	An 5 ⁽²⁾	51	72,5% (58,3; 84,1)	78,5 (41,8; 147)	18	38,9% (17,3; 64,3)	17,3 (6,0; 49,7)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	154	90,9% (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5% (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(După rapel) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	13824 (10840; 17629)	52	98,1% (89,7; 100)	3444 (1999; 5936)
W-135	Luna 1 ⁽¹⁾	340	99,7% (98,4; 100)	8577 (7615; 9660)	114	100% (96,8; 100)	2970 (2439; 3615)
	An 4 ⁽²⁾	43	90,7% (77,9; 97,4)	240 (128; 450)	17	17,6% (3,8; 43,4)	8,3 (3,6; 19,5)
	An 5 ⁽²⁾	51	86,3% (73,7; 94,3)	282 (146; 543)	19	31,6% (12,6; 56,6)	15,4 (5,7; 41,9)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	154	71,4% (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2% (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(După rapel) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	23431 (17351; 31641)	52	98,1% (89,7; 100)	5793 (3586; 9357)
Y	Luna 1 ⁽¹⁾	340	100% (98,9; 100)	10315 (9317; 11420)	114	100% (96,8; 100)	4574 (3864; 5414)
	An 4 ⁽²⁾	43	86,0%	443	17	47,1%	30,7

Grup meningo coccic	Referință temporală	Nimenrix			Vaccinul ACWY-PS		
		N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)	N	≥ 8 (Î 95%)	MGT (Î 95%)
			(72,1; 94,7)	(230; 853)		(23,0; 72,2)	(9,0; 105)
	An 5 ⁽²⁾	51	92,2% (81,1; 97,8)	770 (439; 1351)	19	63,2% (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	An 10 ⁽³⁾ (Înainte de rapel)	154	86,4% (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5% (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(După rapel) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	8958 (7602; 10558)	52	100% (93,2; 100)	5138 (3528; 7482)

Analiza imunogenității a fost efectuată la cohorta stabilită conform protocolului pentru analizele la 1 lună și la 5 ani după vaccinare și cohorta stabilită conform protocolului pentru rapel.

- (1) Studiul MenACWY-TT-015
- (2) Studiul MenACWY-TT-020
- (3) Studiul MenACWY-TT-099
- (4) Recoltarea probei de sânge efectuată la 1 lună după o doză de rapel în anul 10.

* analiza rSBA efectuată în laboratoarele GSK pentru probele la 1 lună după vaccinarea primară și în laboratoarele PHE din Marea Britanie pentru testările ulterioare ale probelor la perioadele de timp stabilite.

În cadrul unui studiu separat (MenACWY-TT-085), a fost administrată o doză unică de Nimenrix la 194 adulți libanezi, cu vârsta de 56 de ani și peste (dintre care 133 cu vârsta cuprinsă între 56-65 ani și 61 cu vârsta > 65 ani). Procentul de subiecți cu titruri rSBA (măsurat în cadrul laboratoarelor GSK) ≥ 128 înainte de vaccinare s-a încadrat între 45% (grup C) și 62% (grup Y). Per total, la 1 lună după vaccinare, procentul de subiecți vaccinați cu titruri rSBA ≥ 128 s-a încadrat între 93% (grup C) și 97% (grup Y). În cadrul subgrupului cu vârsta > 65 ani, procentul de subiecți vaccinați cu titruri rSBA ≥ 128 la 1 lună după vaccinare s-a încadrat între 90% (grup A) și 97% (grup Y).

Răspunsul la rapel pentru subiecți vaccinați anterior cu un vaccin polizaharidic meningococic conjugat anti-*Neisseria meningitidis*

Vaccinarea de rapel cu Nimenrix la subiecții la care s-a efectuat anterior vaccinarea primară cu un vaccin monovalent (MenC-CRM) sau tetravalent meningococic conjugat (MenACWY-TT) a fost studiată la subiecții cu vârsta de 12 luni și peste, care au fost vaccinați cu o doză de rapel. Au fost observate răspunsuri anamnestiche intense la antigenul (antigenele) din vaccinul primar (vezi Tabelele 6, 7, 11, 13 și 15).

Răspunsul la Nimenrix la subiecți vaccinați anterior cu un vaccin polizaharidic simplu anti-*Neisseria meningitidis*

În Studiul MenACWY-TT-021 efectuat la subiecți cu vârsta cuprinsă între 4,5-34 ani, imunogenitatea Nimenrix administrat la 30 - 42 de luni după vaccinarea cu un vaccin ACWY-PS a fost comparată cu imunogenitatea asociată Nimenrix administrat la subiecți cu vârste corespunzătoare, nevaccinați cu niciun vaccin meningococic în ultimii 10 ani. S-a obținut un răspuns imun (titru rSBA ≥ 8) împotriva tuturor celor patru serogrupuri meningococice, la toți subiecții, indiferent de istoricul vaccinării antimeningococice. MGT pentru rSBA au fost semnificativ mai scăzute la subiecții cărora le fusese administrat vaccin ACWY-PS cu 30 - 42 de luni înainte de vaccinarea cu Nimenrix; cu toate acestea, 100% dintre subiecți au obținut titruri rSBA ≥ 8 pentru toate patru grupurile meningococice (A, C, W-135, Y) (vezi pct.4.4).

Copii și adolescenți (2-17 ani) cu asplenie anatomică sau funcțională

Studiul MenACWY-TT-084 a comparat răspunsurile imune la administrarea a două doze de Nimenrix la un interval de 2 luni, la 43 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, cu asplenie anatomică sau funcțională și 43 de subiecți cu vârste corespunzătoare, cu funcție splenică normală. La 1 lună după

prima doză de vaccin și la o lună după a doua doză, procente similare din cele două grupuri au avut titruri rSBA ≥ 8 și ≥ 128 și titruri hSBA ≥ 4 și ≥ 8 .

Impactul unei doze unice de Nimenrix

În 2018, Olanda a adăugat Nimenrix la programul național de imunizare cu o doză unică pentru copii la vârsta de 14 luni pentru a înlocui vaccinul meningococic conjugat C. O campanie de recuperare cu o doză unică de Nimenrix pentru adolescenți cu vârsta de 14-18 ani a fost, de asemenea, inițiată în 2018, și a devenit rutină în 2020, ducând la un program național de imunizare al copiilor și adolescenților. În interval de doi ani, incidența bolii meningococice provocate de serogrupurile C, W și Y a fost semnificativ redusă cu 100% (IÎ 95%: 14, 100) la indivizii cu vârsta de 14-18 ani, cu 85% (IÎ 95%: 32, 97) la toate vârstele eligibile pentru vaccin (efect direct) și cu 50% (IÎ 95%: 28, 65) la vârstele neeligibile pentru vaccin (efect indirect). Impactul Nimenrix a fost în principal determinat de o reducere a bolii cu serogrupul W.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind evaluarea toleranței locale, toxicitatea acută, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere/dezvoltării și a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere:

Zahăr
Trometamol

Solvent:

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După reconstituire:

După reconstituire, vaccinul se va administra rapid. Cu toate că întârzierea administrării nu este recomandată, a fost demonstrată stabilitatea după reconstituire pentru 8 ore, la temperatura de 30°C. Dacă nu este utilizat în decurs de 8 ore, a nu se administra vaccinul.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere în flacon (sticlă tip I) cu dop (cauciuc butilic) și solvent în flacon (sticlă tip I) cu dop de (cauciuc butilic).

Ambalaj cu 50 unități.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru reconstituirea vaccinului cu solventul disponibil în flacoane

Nimenrix trebuie reconstituit prin adăugarea cantității totale de solvent din flacon în flaconul care conține pulberea.

1. Se extrage cantitatea totală de solvent din flacon și se adaugă solventul la flaconul cu pulbere.
2. Amestecul se agită energic, până la dizolvarea completă a pulberii în solvent.

Vaccinul reconstituit este o soluție limpede, incoloră.

Conținutul vaccinului reconstituit trebuie inspectat vizual, pentru observarea particulelor străine și/sau a modificărilor aspectului înainte de administrare. În eventualitatea observării oricăreia dintre acestea, vaccinul se aruncă.

După reconstituire vaccinul trebuie utilizat rapid.

Pentru administrarea vaccinului se va utiliza un ac nou.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/767/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 Aprilie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 Februarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanțelor biologice active

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgia

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Studiu pentru evaluarea imediată și pe termen lung a titrurilor de anticorpi induse de administrarea a una sau două doze de Nimenrix la copii cu vârsta cuprinsă între 12-23 luni. Datele referitoare la siguranță și persistența anticorpilor colectate până în anul 5, precum și datele referitoare la administrarea concomitentă a MenACWY-TT cu Prevenar 13 vor fi prezentate în rapoarte de studii secvențiale la 1, 3 și 5 ani de la momentul vaccinării.	Raport CSR la 1 an, Trimestrul 1 2017 Raport CSR la 3 ani, Trimestrul 1 2019 Raport CSR la 5 ani, Trimestrul 1 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
1 FLACON ȘI 1 SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ AC
1 FLACON ȘI 1 SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU 2 ACE
10 FLACOANE ȘI 10 SERINGI PREUMPLUTE FĂRĂ AC
10 FLACOANE ȘI 10 SERINGI PREUMPLUTE CU 20 ACE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimenrix pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută
Vaccin meningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W-135 și Y

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

După reconstituire, 1 doză (0,5 ml) conține câte 5 micrograme din polizaharidele *Neisseria meningitidis* serogrupurile A, C, W-135 și Y.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Zahăr
Trometamol
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

1 flacon: pulbere
1 seringă preumplută: solvent
1 doză (0,5 ml)

10 flacoane: pulbere
10 seringi preumplute: solvent
10 x 1 doză (0,5 ml)

1 flacon: pulbere
1 seringă preumplută: solvent
2 ace
1 doză (0,5 ml)

10 flacoane: pulbere
10 seringi preumplute: solvent
20 ace
10 x 1 doză (0,5 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intramusculară.
A se agita energic înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
A se utiliza rapid după reconstituire.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/767/001 – ambalaj cu 1 seringă, fără ac
EU/1/12/767/002 – ambalaj cu 10 seringi, fără ac
EU/1/12/767/003 – ambalaj cu 1 seringă, cu 2 ace
EU/1/12/767/004 – ambalaj cu 10 seringi, cu 20 ace

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
50 FLACOANE CU PULBERE SI 50 FLACOANE CU SOLVENT**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimenrix pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în flacoane
Vaccin meningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W-135 și Y

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

După reconstituire, 1 doză (0,5 ml) conține câte 5 micrograme din polizaharidele *Neisseria meningitidis* serogrupurile A, C, W-135 și Y.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Zahăr
Trometamol
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în flacoane
50 flacoane: pulbere
50 flacoane: solvent
50 x 1 doză (0,5 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intramusculară.
A se agita energic înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A se utiliza rapid după reconstituire.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/767/008 – ambalaj cu 50 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE CU SOLVENT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Solvent pentru Nimenrix
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (0,5 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Solvent pentru Nimenrix
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (0,5 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
FLACON CU PULBERE MEN ACWY CONJUGAT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Pulbere pentru Nimenrix
MenACWY conjugat
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Nimenrix pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută Vaccin meningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W-135 și Y

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest vaccin a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Acest prospect a fost scris pentru a fi citit de persoana căreia i se administrează vaccinul, dar poate fi administrat la adulți și copii, astfel încât îl puteți citi pentru copilul dumneavoastră.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Nimenrix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Nimenrix
3. Cum se administrează Nimenrix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nimenrix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nimenrix și pentru ce se utilizează

Ce este Nimenrix și pentru ce se utilizează

Nimenrix este un vaccin care ajută la protejarea împotriva infecțiilor cauzate de bacteriile (germenii) numite „*Neisseria meningitidis*” tipurile A, C, W-135 și Y.

Bacteriile „*Neisseria meningitidis*” tipurile A, C, W-135 și Y pot cauza boli grave cum sunt:

- meningită - o infecție a țesutului care învelește creierul și coloana vertebrală.
- septicemie – o infecție a sângelui.

Aceste infecții se transmit cu ușurință de la o persoană la alta și, dacă nu sunt tratate, pot provoca moartea. Nimenrix poate fi administrat la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta peste 6 săptămâni.

Cum acționează Nimenrix

Nimenrix vă ajută corpul să producă propriul răspuns de protecție (anticorpi) împotriva bacteriilor. Anticorpii vă ajută să vă protejați împotriva bolilor.

Nimenrix vă va proteja numai împotriva infecțiilor cauzate de bacteriile „*Neisseria meningitidis*” tipurile A, C, W-135 și Y.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Nimenrix

Nu utilizați Nimenrix dacă:

- sunteți alergic la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerat la pct. 6).

Semnele unei reacții alergice pot include erupție la nivelul pielii însoțită de mâncărime, dificultăți la respirație și umflare a feței sau limbii. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre acestea.**

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Nimenrix.

Atenționări și precauții:

Verificați cu medicul dumneavoastră sau asistenta înainte de a vi se administra acest vaccin dacă:

- aveți o infecție severă cu febră (peste 38°C). Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, vaccinarea va fi amânată până când vă veți simți mai bine. O infecție minoră, cum este o răceală, nu ar trebui să reprezinte o problemă. Totuși, discutați înainte cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- aveți o tulburare de sângerare sau faceți vânătăi ușor.

Dacă oricare dintre afirmațiile de mai sus sunt valabile pentru dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Nimenrix.

Este posibil ca Nimenrix să nu ofere protecție completă tuturor persoanelor vaccinate. Dacă aveți un sistem imunitar slăbit (cum ar fi din cauza infecției cu HIV sau a utilizării unor medicamente care afectează sistemul imunitar), este posibil să nu aveți beneficiile maxime ca urmare a administrării Nimenrix.

Leșinul poate să apară (mai ales la adolescenți) după, sau chiar înaintea administrării oricărei injecții, ca răspuns la acul de seringă. Ca urmare, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați/a leșinat la o injectare anterioară.

Nimenrix împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă utilizați sau ați utilizat recent orice alte medicamente, inclusiv alte vaccinuri și medicamente obținute fără prescripție medicală.

Este posibil ca Nimenrix să nu acționeze la fel de bine dacă luați medicamente care afectează sistemul imunitar.

La sugari, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu vaccinuri combinate anti-difteric – tetanic – pertussis acelular (DtaP), inclusiv combinația de vaccinuri DTaP cu hepatitic B, virus poliomielitit inactivat sau *Haemophilus influenzae* tip b (HBV, IPV sau Hib), cum este vaccinul DTaP-HBV-IPV/Hib și cu vaccinul pneumococic conjugat 10-valent

După vârsta de 1 an și peste, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu oricare dintre următoarele vaccinuri: vaccin hepatitic A (HAV) și hepatitic B (HBV), vaccin împotriva rujeolei - oreionului – rubeolei (ROR), vaccin împotriva rujeolei – oreionului – rubeolei – varicelei (RORV), vaccin anti-pneumococic conjugat 10-valent sau vaccin anti-gripal sezonier fără adjuvant.

De asemenea, în al doilea an de viață, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu vaccin combinat anti-difteric - tetanic - pertussis acelular (DTaP), inclusiv combinația de vaccinuri DtaPcu hepatitic B, virus poliomielitit inactivat sau *Haemophilus influenzae* tip b (HBV, IPV sau Hib), cum este vaccinul DTaP-HBV-IPV/Hib, precum și cu vaccinul pneumococic conjugat 13-valent.

La persoane cu vârsta cuprinsă între 9 și 25 ani, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu vaccinul papilomavirus uman bivalent [tipurile 16, 18] și cu un vaccin combinat diftero (conținut redus de antigen), tetanic și pertussis acelular.

Ori de câte ori este posibil, Nimenrix și un vaccin care conține anatoxină tetanică, cum este vaccinul DTaP-HBV-IPV/Hib, trebuie administrate în același timp sau Nimenrix trebuie administrat cu cel puțin o lună înainte de vaccinul care conține anatoxină tetanică.

Pentru fiecare vaccin va fi utilizat un loc diferit de injectare.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau alăptați, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră înainte de administrarea Nimenrix.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Nimenrix să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, nu conduceți autovehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți rău.

Nimenrix conține sodiu

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate dozată, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Nimenrix

Nimenrix vă va fi administrat de un medic sau o asistentă medicală.

Nimenrix va fi întotdeauna injectat într-un mușchi, de obicei în partea superioară a brațului sau în coapsă.

Imunizarea primară

Sugari începând cu vârsta de la 6 săptămâni până la mai puțin de 6 luni

Două injecții, administrate la interval de 2 luni, de exemplu la vârsta de 2 și 4 luni (prima injecție poate fi administrată de la vârsta de 6 săptămâni).

Sugari cu vârsta de la 6 luni, copiii, adolescenții și adulții

O injecție.

Doze de rapel

Sugari începând cu vârsta de la 6 săptămâni până la mai puțin de 12 luni:

O doză de rapel la vârsta de 12 luni, la cel puțin 2 luni după ultima doză de Nimenrix.

Persoane vaccinate anterior, cu vârsta de 12 luni și peste:

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost injectat anterior cu un alt vaccin meningococic, altul decât Nimenrix.

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă și când este necesară administrarea unei doze suplimentare de Nimenrix, mai ales dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră:

- vi s-a administrat prima doză la vârsta de 6-14 luni și există un risc special să fiți expuși la infecții provocate de *Neisseria meningitidis* tipurile W-135 și Y
- ați fost vaccinat cu prima doză la vârsta de 12-23 de luni și există un risc special să fiți expuși la infecții provocate de *Neisseria meningitidis* tipurile A, C, W-135 și Y
- vi s-a administrat doza cu mai mult de aproximativ un an în urmă și există riscul să fiți expuși unei infecții provocate de *Neisseria meningitidis* tipul A

Veți fi informat când dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să reveniți pentru următoarea injecție. În cazul în care dumneavoastră sau copilului dumneavoastră nu vi se administrează o doză conform programării, este important să faceți o altă programare.

Asigurați-vă că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră terminați/termină schema completă de vaccinare.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot să apară în cazul folosirii acestui medicament:

Foarte frecvente (acestea pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin):

- febră
- oboseală
- dureri de cap
- senzație de moleșeală
- pierdere a poftei de mâncare
- iritabilitate
- umflătură, durere și înroșire la locul de administrare a injecției

Frecvente (acestea pot să apară la până la 1 din 10 doze de vaccin):

- vânătăie (hematom) la locul de administrare a injecției
- probleme gastrice și digestive cum sunt diaree, greață și vărsături
- erupții trecătoare pe piele (la sugari)

Mai puțin frecvente (acestea pot să apară la 1 din 100 doze de vaccin):

- erupție pe piele
- plâns
- mâncărime
- senzație de amețelă
- dureri ale mușchilor
- dureri la nivelul brațelor sau picioarelor
- stare generală de rău
- dificultatea de a adormi
- scădere a sensibilității, în special la nivelul pielii
- reacții la locul de administrare a injecției, cum sunt mâncărime, senzație de căldură sau de amorțelă sau un nodul dur.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- umflare la locul de administrare a injecției și înroșire; aceasta poate afecta o porțiune mare a membrului la nivelul căruia s-a efectuat vaccinarea
- ganglioni limfatici măriți

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nimenrix

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
- A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se congela.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nimenrix

- Substanțele active sunt:
 - După reconstituire, 1 doză (0,5 ml) conține:

Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup A ¹	5 micrograme
Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup C ¹	5 micrograme
Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup W-135 ¹	5 micrograme
Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup Y ¹	5 micrograme
¹ conjugată cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic	44 micrograme
 - Celelalte componente sunt:
 - În pulbere: zahăr și trometamol
- În solvent: clorură de sodiu (vezi secțiunea 2 “Nimenrix conține sodiu”) și apă pentru preparate injectabile

Cum arată Nimenrix și conținutul ambalajului

Nimenrix se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Nimenrix este ambalat sub formă de pulbere albă sau masă compactă liofilizată într-un flacon din sticlă care conține o singură doză și solvent limpede și incolor într-o seringă preumplută.

Acestea trebuie amestecate înainte de utilizare. Vaccinul amestecat va avea aspect de soluție incoloră, limpede. Cutia Nimenrix conține 1 sau 10 seringi, cu sau fără ace.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia	Fabricantul responsabil pentru eliberarea seriei: Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia
--	---

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
 Pfizer S.A./N.V.
 Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
 Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
 Tel: + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 3440

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Simi: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország

Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer,
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicament <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

Vaccinul este destinat doar administrării intramusculare. A nu se administra intravascular, intradermic sau subcutanat.

Dacă Nimenrix este administrat concomitent cu alte vaccinuri, trebuie folosite locuri de injectare diferite.

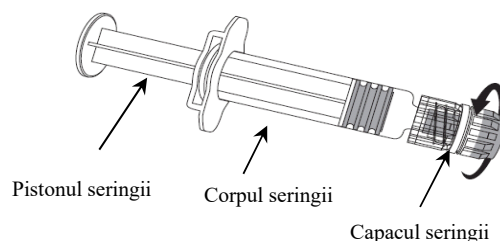
Nimenrix nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri.

Instrucțiuni pentru reconstituirea vaccinului cu solventul disponibil în seringă preumplută:

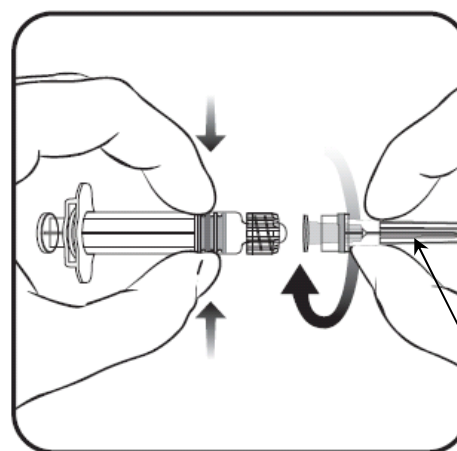
Nimenrix trebuie reconstituit prin adăugarea cantității totale de solvent din seringă preumplută în flaconul care conține pulberea.

Pentru a atașa acul la seringă, urmăriți imaginea de mai jos. Cu toate acestea, este posibil ca seringă furnizată în cutia de Nimenrix să fie ușor diferită (fără filet) față de seringă prezentată în imagine. În acest caz, acul va fi atașat fără înșurubare.

1. Ținând **corpul** seringii într-o mână (evitați să țineți de pistonul seringii), deșurubați capacul seringii prin rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic.



2. Pentru a atașa acul la seringă, înșurubați acul în seringă, în sensul acelor de ceasornic până când simțiți că se blochează. (Vezi imagine).
3. Îndepărtați teaca de protecție a acului, care, în anumite situații, poate fi puțin rigidă.



Teaca de protecție a acului

4. Adăugați solventul la pulbere. După adăugarea solventului la pulbere, amestecul trebuie agitat bine, până când pulberea este complet dizolvată în solvent.

Vaccinul reconstituit este o soluție limpede, incoloră.

Conținutul vaccinului reconstituit trebuie inspectat vizual pentru observarea particulelor străine și/sau a modificărilor aspectului înainte de administrare. În eventualitatea observării oricăreia dintre acestea, aruncați vaccinul.

După reconstituire vaccinul trebuie utilizat rapid.

Pentru administrarea vaccinului se va folosi un ac nou.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Nimenrix pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în flacoane Vaccin meningococic conjugat serogrupurile A, C, W-135 și Y

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest vaccin a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Acest prospect a fost scris pentru a fi citit de persoana căreia i se administrează vaccinul, dar poate fi administrat la adulți și copii, astfel încât îl puteți citi pentru copilul dumneavoastră.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Nimenrix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Nimenrix
3. Cum se administrează Nimenrix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nimenrix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nimenrix și pentru ce se utilizează

Ce este Nimenrix și pentru ce se utilizează

Nimenrix este un vaccin care ajută la protejarea împotriva infecțiilor cauzate de bacteriile (germenii) numite „*Neisseria meningitidis*” tipurile A, C, W-135 și Y.

Bacteriile „*Neisseria meningitidis*” tipurile A, C, W-135 și Y pot cauza boli grave cum sunt:

- meningită - o infecție a țesutului care învelește creierul și coloana vertebrală.
- septicemie – o infecție a sângelui.

Aceste infecții se transmit cu ușurință de la o persoană la alta și, dacă nu sunt tratate, pot provoca moartea. Nimenrix poate fi administrat la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta peste 6 săptămâni.

Cum acționează Nimenrix

Nimenrix vă ajută corpul să producă propriul răspuns de protecție (anticorpi) împotriva bacteriilor. Anticorpii vă ajută să vă protejați împotriva bolilor.

Nimenrix vă va proteja numai împotriva infecțiilor cauzate de bacteriile „*Neisseria meningitidis*” tipurile A, C, W-135 și Y.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Nimenrix

Nimenrix nu trebuie utilizat dacă:

- sunteți alergic la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerat la pct. 6).

Semnele unei reacții alergice pot include erupție la nivelul pielii însoțită de mâncărime, dificultăți la respirație și umflarea feței sau limbii. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre acestea.**

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Nimenrix.

Atenționări și precauții:

Verificați cu medicul dumneavoastră sau asistenta înainte de a vi se administra acest vaccin dacă:

- aveți o infecție severă cu febră (peste 38°C). Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, vaccinarea va fi amânată până când vă veți simți mai bine. O infecție minoră, cum ar fi o răceală, nu ar trebui să reprezinte o problemă. Totuși, discutați înainte cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- aveți o tulburare de sângerare sau faceți vânătăi ușor.

Dacă oricare dintre afirmațiile de mai sus sunt valabile pentru dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Nimenrix.

Este posibil ca Nimenrix să nu ofere protecție completă tuturor persoanelor vaccinate. Dacă aveți un sistem imunitar slăbit (cum ar fi din cauza infecției cu HIV sau a utilizării unor medicamente care afectează sistemul imunitar), este posibil să nu aveți beneficiile maxime ca urmare a administrării Nimenrix.

Leșinul poate să apară (mai ales la adolescenți) după, sau chiar înaintea administrării oricărei injecții, ca răspuns la acul de seringă. Ca urmare, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați/a leșinat la o injectare anterioară.

Nimenrix împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă utilizați sau ați utilizat recent orice alte medicamente, inclusiv alte vaccinuri și medicamente obținute fără prescripție medicală.

Este posibil ca Nimenrix să nu acționeze la fel de bine dacă luați medicamente care afectează sistemul imunitar.

La sugari, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu vaccinuri combinate anti-difteric – tetanic – pertussis acelular (DtaP), inclusiv combinația de vaccinuri DTaP cu hepatitic B, virus poliomielitit inactivat sau *Haemophilus influenzae* tip b (HBV, IPV sau Hib), cum este vaccinul DTaP-HBV-IPV/Hib și cu vaccinul pneumococic conjugat 10-valent

După vârsta de 1 an și peste, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu oricare dintre următoarele vaccinuri: vaccin hepatitic A (HAV) și hepatitic B (HBV), vaccin împotriva rujeolei - oreionului – rubeolei (ROR), vaccin împotriva rujeolei – oreionului – rubeolei – varicelei (RORV), vaccin anti-pneumococic conjugat 10-valent sau vaccin anti-gripal sezonier fără adjuvant.

De asemenea, în al doilea an de viață, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu vaccin combinat anti-difteric - tetanic - pertussis acelular (DTaP), inclusiv combinația de vaccinuri DtaPcu hepatitic B, virus poliomielitit inactivat sau *Haemophilus influenzae* tip b (HBV, IPV sau Hib), cum este vaccinul DTaP-HBV-IPV/Hib, precum și cu vaccinul pneumococic conjugat 13-valent.

La persoane cu vârsta cuprinsă între 9 și 25 ani, Nimenrix poate fi administrat concomitent cu vaccinul papilomavirus uman bivalent [tipurile 16, 18] și cu un vaccin combinat anti-difteric (conținut de antigen redus), tetanic și pertussis acelular.

Ori de câte ori este posibil, Nimenrix și un vaccin care conține anatoxină tetanică, cum este vaccinul DTaP-HBV-IPV/Hib, trebuie administrate în același timp sau Nimenrix trebuie administrat cu cel puțin o lună înainte de vaccinul care conține anatoxină tetanică.

Pentru fiecare vaccin va fi utilizat un loc diferit de injectare.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau alăptați, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră înainte de administrarea Nimenrix.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Nimenrix să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, nu conduceți autovehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți rău.

Nimenrix conține sodiu

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate dozată, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Nimenrix

Nimenrix vă va fi administrat de un medic sau o asistentă medicală.

Nimenrix va fi întotdeauna injectat într-un mușchi, de obicei în partea superioară a brațului sau în coapsă.

Imunizarea primară

Sugari începând cu vârsta de la 6 săptămâni până la mai puțin de 6 luni

Două injecții, administrate la interval de 2 luni, de exemplu la vârsta de 2 și 4 luni (prima injecție poate fi administrată de la vârsta de 6 săptămâni).

Sugari cu vârsta de la 6 luni, copiii, adolescenții și adulți

O injecție.

Doze de rapel

Sugari începând cu vârsta de la 6 săptămâni până la mai puțin de 12 luni:

O doză de rapel la vârsta de 12 luni, la cel puțin 2 luni după ultima doză de Nimenrix.

Persoane vaccinate anterior, cu vârsta de 12 luni și mai mare:

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost injectat anterior cu un alt vaccin meningococic, altul decât Nimenrix. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă și când este necesară administrarea unei doze suplimentare de Nimenrix, mai ales dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră:

- vi s-a administrat prima doză la vârsta de 6-14 luni și există un risc special să fiți expuși la infecții provocate de *Neisseria meningitidis* tipurile W-135 și Y
- ați fost vaccinat cu prima doză la vârsta de 12-23 de luni și există un risc special să fiți expuși la infecții provocate de *Neisseria meningitidis* tipurile A, C, W-135 și Y
- vi s-a administrat doza cu mai mult de aproximativ un an în urmă și există riscul să fiți expuși unei infecții provocate de *Neisseria meningitidis* tipul A

Veți fi informat când dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să reveniți pentru următoarea injecție. În cazul în care dumneavoastră sau copilului dumneavoastră nu vi se administrează o doză conform programării, este important să faceți o altă programare.

Asigurați-vă că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră terminați/termină schema completă de vaccinare.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot să apară în cazul folosirii acestui medicament:

Foarte frecvente (acestea pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin):

- febră
- oboseală
- dureri de cap
- senzație de moleșeală
- pierderea poftei de mâncare
- iritabilitate
- umflătură, durere și înroșire la locul de administrare a injecției

Frecvente (acestea pot să apară la până la 1 din 10 doze de vaccin):

- vânătăie (hematom) la locul de administrare a injecției
- probleme gastrice și digestive cum sunt diaree, greață și vărsături
- erupții trecătoare pe piele (la sugari)

Mai puțin frecvente (acestea pot să apară la 1 din 100 doze de vaccin):

- erupție pe piele
- plâns
- mâncărime
- senzație de amețală
- dureri ale mușchilor
- dureri la nivelul brațelor sau picioarelor
- stare generală de rău
- dificultatea de a adormi
- scăderea sensibilității, în special la nivelul pielii
- reacții la locul de administrare a injecției, cum sunt mâncărime, senzație de căldură sau de amorțeală sau un nodul dur.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- umflare la locul de administrare a injecției și înroșire; aceasta poate afecta o porțiune mare a membrului la nivelul căruia s-a efectuat vaccinarea
- ganglioni limfatici măriți

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nimenrix

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
- A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se congela.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nimenrix

- Substanțele active sunt:
 - După reconstituire, 1 doză (0,5 ml) conține:

Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup A ¹	5 micrograme
Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup C ¹	5 micrograme
Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup W-135 ¹	5 micrograme
Polizaharidă <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup Y ¹	5 micrograme
¹ conjugată cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic	44 micrograme
- Celelalte componente sunt:
 - În pulbere: zahăr și trometamol
 - În solvent: clorură de sodiu (vezi secțiunea 2 Nimenrix conține sodiu) și apă pentru preparate injectabile

Cum arată Nimenrix și conținutul ambalajului

Nimenrix se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Nimenrix este ambalat sub formă de pulbere albă sau masă compactă liofilizată într-un flacon din sticlă care conține o singură doză și solvent limpede și incolor într-un flacon.

Acestea trebuie să fie amestecate înainte de utilizare. Vaccinul amestecat va avea aspect de soluție incoloră, limpede.

Cutia de Nimenrix conține 50 unități.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia	Fabricantul responsabil pentru eliberarea seriei: Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia
--	---

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
 Pfizer S.A./N.V.
 Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
 Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
 Tel: + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 3440

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Simi: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország

Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiãle Latvijã

Tel.: + 371 670 35 775

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene apentru Medicament <http://www.ema.europa.eu>

Urmãtoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sãnãtãții

Vaccinul este destinat doar administrãrii intramusculare. A nu se administra intravascular, intradermic sau subcutanat.

Dacã Nimenrix este administrat concomitent cu alte vaccinuri, trebuie folosite locuri de injectare diferite.

Nimenrix nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri.

Instrucțiuni pentru reconstituirea vaccinului cu solventul disponibil în flacoane:

Nimenrix trebuie reconstituit prin adãugarea cantitãții totale de solvent din flacon în flaconul care conține pulberea.

1. Extrageți cantitatea totalã de solvent din flacon și adãugați solventul la flaconul cu pulbere.
2. Amestecul se agită energic pãnã la dizolvarea completã a pulberii în solvent.

Vaccinul reconstituit este o soluție limpede, incolorã.

Conținutul vaccinului reconstituit trebuie inspectat vizual pentru observarea particulelor strãine și/sau a modificãrilor aspectului înainte de administrare. În eventualitatea observãrii oricãreia dintre acestea, aruncați vaccinul.

Dupã reconstituire vaccinul trebuie utilizat rapid.

Pentru administrarea vaccinului se va folosi un ac nou.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementãrile locale.