

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimenrix proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Szczepionka skoniugowana przeciw meningokokom grupy A, C, W-135 i Y

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rekonstytucji, 1 dawka szczepionki (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> grupy A ¹	5 mikrogramów
Polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> grupy C ¹	5 mikrogramów
Polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> grupy W-135 ¹	5 mikrogramów
Polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> grupy Y ¹	5 mikrogramów

¹skoniugowane z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym 44 mikrogramy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Proszek/zbrylający się proszek jest biały.
Rozpuszczalnik jest przezroczysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czynne uodparnianie osób w wieku od 6 tygodni przeciwko inwazyjnej chorobie meningokokowej wywoływanej przez *Neisseria meningitidis* grupy A, C, W-135 i Y.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Szczepionkę Nimenrix należy stosować zgodnie z dostępnymi oficjalnymi zaleceniami.

Szczepienie pierwotne

Niemowlęta w wieku od 6 tygodni do poniżej 6 miesięcy: należy podać dwie dawki 0,5 ml z 2-miesięcznym odstępem między dawkami.

Niemowlęta w wieku od 6 miesięcy, dzieci, młodzież i dorośli: należy podać jedną dawkę 0,5 ml. U niektórych osób można rozważyć podanie dodatkowej dawki szczepionki Nimenrix w ramach szczepienia pierwotnego (patrz punkt 4.4).

Dawki przypominające

Po zakończeniu cyklu szczepienia pierwotnego u niemowląt w wieku od 6 tygodni do poniżej 12 miesięcy dawkę przypominającą należy podać w wieku 12 miesięcy w odstępie co najmniej 2 miesięcy od podania poprzedniej dawki szczepionki Nimenrix (patrz punkt 5.1).

U wcześniej zaszczepionych osób w wieku od 12 miesięcy, które w przeszłości zostały poddane szczepieniu pierwotnemu szczepionką skoniugowaną lub polisacharydową przeciw meningokokom, szczepionkę Nimenrix można podać jako dawkę przypominającą (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Sposób podawania

Szczepionkę należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu domięśniowym.

Zalecany miejscem wstrzyknięcia u niemowląt jest przednio-boczna część uda, a u osób powyżej 1. roku życia przednio-boczna część uda lub mięsień naramienny (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Informacje na temat przygotowania i rekonstrukcji produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W żadnym wypadku nie należy podawać szczepionki Nimenrix donaczyniowo, śródskórną oraz podskórną.

Zasady dobrej praktyki klinicznej wymagają, aby szczepienie było poprzedzone zebraniem dokładnego wywiadu lekarskiego (ze szczególnym uwzględnieniem poprzednich szczepień i działań niepożądanych, które mogły być nimi spowodowane) oraz badaniem przedmiotowym.

Należy bezwzględnie zapewnić możliwość właściwego leczenia i nadzoru na wypadek wystąpienia rzadko występujących reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki.

Choroby współistniejące

Podanie szczepionki Nimenrix należy odroczyć u osób z ostrą, ciężką chorobą przebiegającą z gorączką. Łagodne zakażenie, takie jak przeziębienie, nie powinno prowadzić do odroczenia szczepienia.

Omdlenie

Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia

Szczepionkę Nimenrix należy stosować ostrożnie u osób z małopłytkowością lub zaburzeniami krzepnięcia, ze względu na ryzyko krwawienia po podaniu domięśniowym.

Niedobór odporności

Można oczekiwać, że u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu lub z zaburzeniami odporności może nie wystąpić prawidłowa odpowiedź immunologiczna.

U osób z dziedzicznymi niedoborami układu dopełniacza (na przykład niedoborami C5 lub C3) oraz u osób stosujących produkty lecznicze hamujące końcowy etap aktywacji dopełniacza (na przykład ekulizumab) występuje zwiększone ryzyko inwazyjnej choroby meningokokowej wywołanej przez grupy A, C, W-135 i Y *Neisseria meningitidis*, nawet jeśli po podaniu szczepionki Nimenrix wytworzą się u nich przeciwciała.

Ochrona przed chorobą meningokokową

Nimenrix zapewnia ochronę jedynie przed zakażeniami wywołanymi przez grupy serologiczne A, C, W-135 i Y *Neisseria meningitidis*. Szczepionka nie chroni przed zakażeniami wywołanymi przez inne grupy *Neisseria meningitidis*.

Może się zdarzyć, że nie wszyscy zaszczepieni uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

Wpływ wcześniejszego szczepienia polisacharydową szczepionką meningokokową

U osób, które otrzymały w przeszłości polisacharydową szczepionkę meningokokową i zostały zaszczepione szczepionką Nimenrix po upływie od 30 do 42 miesięcy stwierdzano niższe średnie geometryczne mian przeciwciał (GMTs) mierzone w teście bakteriobójczej aktywności surowicy przeprowadzonym z użyciem dopełniacza króliczego (rSBA), niż u osób, które nie były szczepione jakąkolwiek szczepionką meningokokową w okresie ostatnich 10 lat (patrz punkt 5.1). Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Wpływ przeciwciał przeciwtężcowych wytworzonych w wyniku wcześniejszego szczepienia

Oceniano bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki Nimenrix podawanej kolejno lub w tym samym czasie ze szczepionką zawierającą toksoid błonicy, toksoid tężcowy, bezkomórkowy składnik krztuscowy, inaktywowane wirusy polio (typ 1, 2 i 3), antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B oraz fosforan poliribozylorybitolu *Haemophilus influenzae* typu b sprzężony z toksoidem tężcowym (DTaP-HBV-IPV/Hib) u dzieci w drugim roku życia. Podanie szczepionki Nimenrix miesiąc po szczepionce DTaP-HBV-IPV/Hib prowadziło do uzyskania niższych wartości GMT w stosunku do grup A, C i W-135 mierzonych rSBA w porównaniu do podawania jednoczesnego (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Odpowiedź immunologiczna u niemowląt w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy

Podanie jednej dawki niemowlętom w wieku 6 miesięcy wiązało się z niższymi mianami przeciwciał w teście bakteriobójczej aktywności surowicy przeprowadzonym z użyciem dopełniacza ludzkiego (hSBA) w odniesieniu do grup W-135 i Y w porównaniu z trzema dawkami podawanymi w wieku 2, 4 i 6 miesięcy (patrz punkt 5.1). Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest nieznane. Jeżeli niemowlę w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy może być narażone na szczególnie wysokie ryzyko inwazyjnej choroby meningokokowej z powodu ekspozycji na grupy W-135 i Y, można rozważyć podanie drugiej dawki szczepionki Nimenrix w ramach szczepienia pierwotnego w odstępie 2 miesięcy.

Odpowiedzi immunologiczne u dzieci w wieku 12–14 miesięcy

Dzieci w wieku 12–14 miesięcy miały podobne odpowiedzi rSBA do grup A, C, W-135 oraz Y po miesiącu od podania jednej dawki szczepionki Nimenrix lub po miesiącu od podania dwóch dawek podawanych w odstępie dwóch miesięcy.

Podanie jednej dawki wiązało się z niższymi mianami hSBA w stosunku do grup W-135 i Y, w porównaniu z dwoma dawkami podawanymi w odstępie dwóch miesięcy. Podobne odpowiedzi do grup A i C obserwowano po jednej lub dwóch dawkach (patrz punkt 5.1). Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest nieznane. Jeżeli dziecko będzie narażone na szczególne ryzyko inwazyjnej choroby meningokokowej ze względu na narażenie na grupy W-135 i Y, należy rozważyć podanie drugiej dawki szczepionki Nimenrix w odstępie 2 miesięcy. Odnośnie zmniejszania się przeciwciał przeciwko grupie A lub grupie C po pierwszej dawce szczepionki Nimenrix u dzieci w wieku 12–23 miesięcy, patrz Długotrwałość utrzymywania się mian przeciwciał mierzonych w testach surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej.

Długotrwałość utrzymywania się mian przeciwciał mierzonych w testach surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej

Po podaniu szczepionki Nimenrix następuje zmniejszanie się mian przeciwciał przeciw grupie A, mierzonych za pomocą hSBA (patrz punkt 5.1). Nie wiadomo, jakie jest kliniczne znaczenie zmniejszania się mian przeciwciał hSBA w stosunku do grupy A. Jednak, jeżeli pacjent jest szczególnie

narażony na ryzyko zakażenia grupą A i otrzymał dawkę szczepionki Nimenrix wcześniej niż przed rokiem, można rozważyć podanie dawki przypominającej.

W przypadku grup A, C, W-135 oraz Y obserwowano zmniejszanie się mian przeciwciał postępujące w czasie. Znaczenie kliniczne tego zmniejszania się miana przeciwciał jest nieznane. Można rozważyć podanie dawki przypominającej osobom zaszczepionym w wieku wczesnodziecięcym, pozostającym w grupie o wysokim ryzyku narażenia na chorobę meningokokową wywoływaną przez grupy A, C, W-135 lub Y (patrz punkt 5.1).

Wpływ szczepionki Nimenrix na stężenie przeciwciał przeciwężcowych

Chociaż po podaniu szczepionki Nimenrix obserwowano zwiększenie stężenia przeciwciał przeciwko toksoidowi tężcowemu (TT), szczepionka ta nie zastępuje uodporniania przeciwko tężcowi.

Podanie szczepionki Nimenrix w tym samym czasie ze szczepionką zawierającą TT lub miesiąc przed jej podaniem w drugim roku życia nie powoduje pogorszenia odpowiedzi immunologicznej na TT, ani nie wpływa istotnie na bezpieczeństwo. Brak danych dotyczących osób w wieku powyżej 2 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niemowlętom szczepionkę Nimenrix można podawać jednocześnie ze skojarzonymi szczepionkami DTaP-HBV-IPV/Hib i 10-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom.

Osobom powyżej 1. roku życia szczepionkę Nimenrix można podawać w tym samym czasie z następującymi szczepionkami: ze szczepionkami przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (HAV) i typu B (HBV), ze szczepionką przeciw odrze – śwince – różyczce (MMR), ze szczepionką przeciw odrze – śwince – różyczce – ospie wietrznej (MMRV), z 10-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom lub ze szczepionką przeciw grypie sezonowej bez adiuwantów.

W drugim roku życia szczepionkę Nimenrix można także podawać w tym samym czasie ze skojarzonymi szczepionkami przeciw błonicy – tężcowi – krztuścowi (zawierającymi składnik bezkomórkowy) (szczepionkami DTaP), w tym ze szczepionkami DTaP skojarzonymi ze szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby B, inaktywowaną szczepionką przeciw wirusowi polio lub szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typ b (HBV, IPV lub Hib), taką jak szczepionka DTaP-HBV-IPV/Hib, i 13-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom.

U osób w wieku od 9 do 25 lat szczepionkę Nimenrix można podawać w tym samym czasie z dwuwalentną szczepionką rekombinowaną przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego typu 16 i 18 (HPV2).

O ile to możliwe, szczepionka Nimenrix i szczepionka zawierająca TT, na przykład szczepionka DTaP-HBV-IPV/Hib, powinny być podawane w tym samym czasie lub szczepionkę Nimenrix należy podać co najmniej miesiąc przed szczepionką zawierającą TT.

Miesiąc po jednoczasowym podaniu z 10-walentną skoniugowaną szczepionką pneumokokową stwierdzano niższe średnie geometryczne stężeń (GMCs) i średnie geometryczne mian (GMTs) przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA) w przypadku jednego serotypu pneumokokowego (18C, skoniugowanego z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym). Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Nie stwierdzono wpływu jednoczasowego podawania na odpowiedź immunologiczną w odniesieniu do pozostałych dziewięciu serotypów pneumokokowych.

Miesiąc po jednoczasowym podaniu osobom w wieku od 9 do 25 lat ze skojarzoną szczepionką adsorbowaną zawierającą toksoid tężcowy oraz zmniejszone ilości toksoidu błoniczego i bezkomórkowego składnika krztuścowego (Tdap) obserwowano mniejsze średnie geometryczne stężeń każdego z antygenów krztuścowych [toksoidu krztuścowego (PT), hemaglutyniny włókienkowej (FHA) i pertaktyny (PRN)]. U ponad 98% pacjentów stężenia anty-PT, FHA i PRN przekraczały wartości odcięcia stosowane do oznaczeń. Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest

nieznane. Nie stwierdzono wpływu jednoczasowego podania na odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Nimenrix ani na antygeny tężcowe lub błonicze zawarte w szczepionce Tdap.

W przypadku podawania szczepionki Nimenrix jednocześnie z innymi szczepionkami w postaci wstrzyknięć, szczepionki te należy bezwzględnie podawać w różne miejsca ciała.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu może nie pojawić się prawidłowa odpowiedź immunologiczna.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane ze stosowania szczepionki Nimenrix u kobiet w ciąży są ograniczone.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu szczepionki na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Nimenrix należy stosować u kobiet w ciąży wyłącznie w przypadku zdecydowanej konieczności, o ile możliwe korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Nimenrix jest wydzielany z mlekiem matki albo przenika do mleka kobiecego.

Nimenrix należy stosować u kobiet karmiących piersią wyłącznie w przypadku, gdy możliwe korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu szczepionki na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem szczepionki Nimenrix na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednak na tę zdolność mogą niekorzystnie wpływać niektóre działania opisane w punkcie 4.8 „Działania niepożądane”.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przedstawiony w tabeli poniżej profil bezpieczeństwa szczepionki Nimenrix oparto na analizie dwóch zbiorów danych zgromadzonych w badaniach klinicznych:

- Analizie zbiorczej danych uzyskanych od 9621 osób, którym podano jedną dawkę szczepionki Nimenrix, w tym od 3079 małych dzieci (w wieku od 12 do 23 miesięcy), 909 dzieci w wieku od 2 do 5 lat, 990 dzieci w wieku od 6 do 10 lat, 2317 nastolatków (od 11 do 17 lat) i 2326 osób dorosłych (od 18 do 55 lat).
- Analizie danych z badania z udziałem niemowląt, które w czasie podania pierwszej dawki były w wieku od 6 do 12 tygodni (badanie MenACWY-TT-083), przy czym 1052 niemowląt otrzymało co najmniej jedną dawkę z 2 lub 3-dawkowego szczepienia pierwotnego, a 1008 w około 12. miesiącu życia podano dawkę przypominającą.

Dane dotyczące bezpieczeństwa analizowano również w odrębnym badaniu, w którym 274 osobom w wieku od 56 lat podano jedną dawkę szczepionki Nimenrix.

Miejscowe i ogólne działania niepożądane

W grupach pacjentów w wieku 6–12 tygodni i 12–14 miesięcy, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki Nimenrix w odstępie 2 miesięcy, pierwsza i druga dawka wiązały się z podobnymi reakcjami miejscowymi i układowymi.

Profil miejscowych i ogólnych działań niepożądanych po dawce przypominającej szczepionki Nimenrix podanej osobom w wieku od 12 miesięcy do 30 lat po szczepieniu pierwotnym szczepionką Nimenrix albo inną szczepionką skoniugowaną lub polisacharydową przeciwko meningokokom był podobny do profilu miejscowych i ogólnych działań niepożądanych obserwowanych po szczepieniu pierwotnym szczepionką Nimenrix, z wyjątkiem objawów z przewodu pokarmowego (w tym biegunki, wymiotów i nudności), które występowały bardzo często u pacjentów w wieku od 6 lat.

Wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych podano według następujących kategorii częstości:

Bardzo często: ($\geq 1/10$)
 Często: (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)
 Niezbyt często: (od $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)
 Rzadko: (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)
 Bardzo rzadko: ($< 1/10\,000$)

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane, które zgłoszono w badaniach z udziałem osób w wieku od 6 tygodni do 55 lat oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane zgłoszone u osób powyżej 55. roku życia były podobne do działań niepożądanych obserwowanych u młodszych osób dorosłych.

Tabela 1. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Utrata łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość
	Niezbyt często	Bezsennaść Płacz
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność Bóle głowy
	Niezbyt często	Oslabienie czucia Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka Wymioty Nudności*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Świąd Wysypka**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból mięśni Ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia Ból w miejscu wstrzyknięcia Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia Zmęczenie
	Często	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia*
	Niezbyt często	Pogorszenie samopoczucia Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia

		Świąd w miejscu wstrzyknięcia Uczucie nadmiernego ciepła w miejscu wstrzyknięcia Brak czucia w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana***	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, często związany z rumieniem, czasem obejmujący sąsiedni staw lub obrzęk całej kończyny, w którą podano szczepionkę

* U niemowląt nudności i krwaki w miejscu wstrzyknięcia występowały niezbyt często.

** U niemowląt wysypka występowała często.

*** Działanie niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki meningokokowe, kod ATC: J07AH08

Mechanizm działania

Przeciwciała przeciw otoczce polisacharydowej meningokoków chronią przed chorobą meningokokową poprzez aktywność bakteriobójczą zależną od układu dopełniacza. Nimenrix indukuje wytwarzanie przeciwciał bakteriobójczych skierowanych przeciw polisacharydom otoczkowym *Neisseria meningitidis* grupy A, C, W-135 i Y, co wykazano w testach rSBA lub hSBA.

Immunogenność u niemowląt

Przeprowadzono dwa badania kliniczne z udziałem niemowląt: badanie MenACWY-TT-083 i badanie MenACWY-TT-087.

W badaniu MenACWY-TT-083 pierwszą dawkę podawano niemowlętom w wieku od 6 do 12 tygodni, drugą po upływie 2 miesięcy a trzecią (dawkę przypominającą) w wieku około 12 miesięcy. W tym samym czasie podano szczepionkę DTaP-HBV-IPV/Hib i 10-walentną skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokom. Szczepionka Nimenrix stymulowała wytwarzanie przeciwciał bakteriobójczych przeciw czterem grupom meningokoków. Pod względem odsetka mian rSBA ≥ 8 uzyskanych po miesiącu od podania drugiej dawki odpowiedź na grupę C nie była słabsza niż odpowiedź indukowana przez zarejestrowane szczepionki MenC-CRM i MenC-TT. Patrz tabela 2.

Tabla 2. Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (rSBA* i hSBA**) u niemowląt po podaniu dwóch dawek w odstępie 2 miesięcy i dawki przypominającej w wieku 12 miesięcy (badanie MenACWY-TT-083)								
Grupa meningo-ków	Grupa szczepionki		rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	Po dawce 2 ⁽¹⁾	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4; 100)	1007 (836; 1214)
C	Nimenrix	Po dawce 2 ⁽¹⁾	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	Szczepionka MenC-CRM	Po dawce 2 ⁽¹⁾	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	Szczepionka MenC-TT	Po dawce 2 ⁽¹⁾	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	Nimenrix	Po dawce 2 ⁽¹⁾	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)
Y	Nimenrix	Po dawce 2 ⁽¹⁾	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

Analizę immunogenności przeprowadzono w zgodnej z protokołem (ATP) kohorcie przewidzianej do oceny immunogenności.

* Badanie rSBA prowadzono w laboratoriach Public Health England (PHE) w Wielkiej Brytanii.

** hSBA badano w laboratoriach GSK.

⁽¹⁾ Krew pobierano w okresie od 21 do 48 dni po szczepieniu.

Dane uzyskane w badaniu MenACWY-TT-083 potwierdzają zasadność ekstrapolacji danych dotyczących immunogenności i dawkowania na niemowlęta w wieku od 12 tygodni do poniżej 6 miesięcy.

W badaniu MenACWY-TT-087 niemowlętom podawano albo jedną dawkę w ramach szczepienia pierwotnego w wieku 6 miesięcy, a następnie dawkę przypominającą w wieku 15–18 miesięcy (w obu punktach czasowych szczepienia podawano również DTPa-IPV/Hib i 10-walentną skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokom), albo trzy dawki szczepienia pierwotnego w wieku 2, 4 i 6 miesięcy, a następnie dawkę przypominającą w wieku 15–18 miesięcy. Jedna dawka szczepienia pierwotnego w wieku 6 miesięcy wywoływała silne odpowiedzi rSBA przeciw grupom A, C, W-135 i Y, jak wskazywał odsetek pacjentów z mianem rSBA ≥8, które były porównywalne z odpowiedziami po podaniu ostatniej dawki cyklu szczepienia pierwotnego z zastosowaniem 3 dawek szczepionki. Dawka przypominająca wywoływała silne, porównywalne w obydwu schematach dawkowania odpowiedzi przeciw wszystkim czterem grupom meningokoków.

Surowicze odpowiedzi bakteriobójcze u niemowląt w wieku 6 miesięcy zmierzone miesiąc po podaniu pojedynczej dawki szczepienia pierwotnego, przed podaniem dawki przypominającej, oraz miesiąc po podaniu dawki przypominającej przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (rSBA* i hSBA**) u niemowląt po jednej dawce w wieku 6 miesięcy i dawce przypominającej w wieku 15–18 miesięcy (badanie MenACWY-TT-087)							
Grupa menin-goków		rSBA*			hSBA**		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Po dawce 1 ⁽¹⁾	163	98,80% (95,6; 99,9)	1332,9 (1035,2; 1716,2)	59	98,30% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Przed dawką przypominającą	131	81,70% (74; 87,9)	125,3 (84,4; 186,1)	71	66,20% (54; 77)	21(14; 32)
	Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	139	99,30% (96,1; 100)	2762,3 (2310,3; 3302,8)	83	100% (95,7; 100)	1416(1140; 1758)
C	Po dawce 1 ⁽¹⁾	163	99,40% (96,6; 100)	591,6 (482,3; 725,8)	66	100% (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Przed dawką przypominającą	131	65,60% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,20% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	139	99,30% (96,1; 100)	2525,2 (2102,1; 3033,3)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W	Po dawce 1 ⁽¹⁾	163	93,90% (89; 97)	1255,9 (917; 1720)	47	87,20% (74,3; 95,2)	137 (78; 238)
	Przed dawką przypominającą	131	77,90% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	3144,7 (2636,9; 3750,4)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Po dawce 1 ⁽¹⁾	163	98,80% (95,6; 99,9)	1469,9 (1186,5; 1821)	52	92,30% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Przed dawką przypominającą	131	88,50% (81,8; 93,4)	106,4 (76,4; 148,1)	61	98,40% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	2748,6 (2301,4; 3282,6)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

Analizę immunogenności przeprowadzono w zgodnej z protokołem (ATP) kohorcie przewidzianej do oceny immunogenności.

* Badanie rSBA prowadzono w laboratoriach Public Health England (PHE) w Wielkiej Brytanii.

** hSBA badano w laboratorium Neomed w Laval w Kanadzie.

⁽¹⁾ Krew pobierano w okresie miesiąc po szczepieniu.

Aktywność bakteriobójczą surowicy mierzono również przy użyciu hSBA, co stanowiło jeden z drugorzędowych punktów końcowych. Chociaż zaobserwowano podobne odpowiedzi przeciw grupom A i C w obu schematach dawkowania, podanie jednej dawki niemowlętom w wieku 6 miesięcy w ramach szczepienia pierwotnego dawało słabsze odpowiedzi hSBA przeciw grupom W-135 i Y, jak wskazywał odsetek pacjentów z mianem hSBA ≥8 [odpowiednio 87,2% (95% CI: 74,3; 95,2) i 92,3% (95% CI: 81,5; 97,9)] w porównaniu ze schematem trzech dawek w ramach szczepienia pierwotnego w wieku 2, 4 i 6 miesięcy [odpowiednio 100% (95% CI: 96,6; 100) i 100% (95% CI: 97,1; 100)] (patrz punkt 4.4). Po dawce przypominającej miana hSBA dla wszystkich czterech grup serologicznych były porównywalne między dwoma schematami dawkowania.

Immunogenność u dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy

W badaniach klinicznych MenACWY-TT-039 i MenACWY-TT-040 jedna dawka szczepionki Nimenrix wywoływała odpowiedzi rSBA w odniesieniu do czterech grup meningokoków, przy czym odpowiedź w odniesieniu do grupy C była porównywalna z odpowiedzią uzyskiwaną po podaniu zarejestrowanej szczepionki MenC-CRM pod względem odsetek mian rSBA ≥ 8 (tabela 4).

Tabela 4: Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (rSBA*) u dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy

Grupa meningokoków	Grupa szczepionki	Badanie MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾			Badanie MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	Szczepionka MenC-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohortach ATP przewidzianych do oceny immunogenności.

⁽¹⁾ pobranie krwi wykonano w okresie od 42 do 56 dni po szczepieniu

⁽²⁾ pobranie krwi wykonano w okresie od 30 do 42 dni po szczepieniu

* badano w laboratoriach GSK

W badaniu MenACWY-TT-039 mierzono również surowiczą aktywność bakteriobójczą przy użyciu hSBA, co stanowiło dodatkowy punkt końcowy (tabela 5).

Tabela 5: Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (hSBA*) u dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy

Grupa meningokoków	Grupa szczepionki	N	Badanie MenACWY-TT-039 ^{(1)*}	
			≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
C	Nimenrix	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
	Szczepionka MenC-CRM	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
W-135	Nimenrix	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
Y	Nimenrix	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohorcie ATP przewidzianej do oceny immunogenności.

⁽¹⁾ pobranie krwi wykonano w okresie od 42 do 56 dni po szczepieniu

* badano w laboratoriach GSK

W badaniu Men ACWY-TT-104 odpowiedź immunologiczną po jednej lub dwóch dawkach szczepionki Nimenrix podanych w odstępie 2 miesięcy oceniono jeden miesiąc po ostatnim szczepieniu. Szczepionka Nimenrix wywoływała odpowiedzi bakteriobójcze przeciwko wszystkim czterem grupom, które były podobne pod względem % z mianami rSBA ≥ 8 oraz GMT po jednej lub dwóch dawkach (tabela 6).

Tabela 6: Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (rSBA*) u dzieci w wieku 12–14 miesięcy

Grupa meningokoków	Grupa szczepionki	Czas	Badanie MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)
		Po dawce 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)
C	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)
		Po dawce 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)
W-135	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)
		Po dawce 2	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)
Y	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)
		Po dawce 2	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)

Analiza immunogenności została przeprowadzona zgodnie z protokołem (ATP) kohorty immunogenności
⁽¹⁾ pobieranie krwi przeprowadzono 21–48 dni po szczepieniu

* badano w angielskich laboratoriach publicznej opieki zdrowotnej

W badaniu MenACWY-TT-104 surowiczą aktywność bakteriobójczą badano także przy użyciu hSBA jako drugorzędowego punktu końcowego. Szczepionka Nimenrix wywoływała odpowiedzi bakteriobójcze przeciwko grupom W-135 i Y, które były wyższe pod względem % z mianami hSBA ≥8, gdy podano dwie dawki w porównaniu z jedną. Podobne odpowiedzi pod względem % z mianami hSBA ≥8 obserwowano z grupami A i C (tabela 7).

Tabela 7: Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (hSBA*) u dzieci w wieku 12–14 miesięcy

Grupa meningokoków	Grupa szczepionki	Czas	Badanie MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (87; 160)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98; 180)
		Po dawce 2	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)

Grupa meningokoków	Grupa szczepionki	Czas	Badanie MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
C	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Po dawce 2	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
W-135	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	72	62,5% (50,3; 73,6)	27 (16; 47)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	61	68,9% (55,7; 80,1)	26 (16; 43)
		Po dawce 2	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
Y	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	71	67,6% (55,5; 78,20)	41 (24; 71)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	56	64,3% (50,4; 76,6)	32 (18; 58)
		Po dawce 2	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)

Analiza immunogenności została przeprowadzona zgodnie z protokołem (ATP) kohorty immunogenności

⁽¹⁾ pobieranie krwi przeprowadzono 21–48 dni po szczepieniu

* badano w laboratoriach GSK

Długotrwałość odpowiedzi immunologicznej oceniano na podstawie wartości rSBA i hSBA do 5 lat u dzieci po szczepieniu pierwotnym przeprowadzonym w ramach badania MenACWY-TT-027 (tabela 8).

Tabela 8: Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej po 5 latach u dzieci szczepionych w wieku od 12 do 23 miesięcy (badanie MenACWY-TT-032, przedłużenie badania 027)

Grupa menin-gokoków	Grupa szczepionki	Czas (rok)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	4	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)
		5	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)
C	Nimenrix	4	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		5	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
	Szczepionka MenC-CRM	4	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		5	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
W-135	Nimenrix	4	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		5	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)
Y	Nimenrix	4	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)
		5	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)

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej analizowano w kohorcie ATP w piątym roku obserwacji. Błąd doboru próby wynikający głównie z ponownego szczepienia osób z mianami p/ciał grupy C rSBA <8 i nieuwzględniania tych osób w kolejnych punktach czasowych mógł doprowadzić do przeszacowania wartości mian.

* badanie rSBA prowadzono w laboratoriach Public Health England (PHE) w Wielkiej Brytanii

** badano w laboratoriach GSK

Immunogenność u dzieci w wieku 2-10 lat

W badaniu MenACWY-TT-081 wykazano, że szczepionka Nimenrix jest co najmniej równoważna innej zarejestrowanej szczepionce MenC-CRM pod względem odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do grupy C [odpowiednio 94,8% (95% CI: 91,4; 97,1) i 95,7% (95% CI: 89,2; 98,8)], natomiast w grupie szczepionki Nimenrix uzyskano niższą średnią geometryczną mian (GMT) [2795 (95% CI: 2393; 3263)] w porównaniu ze szczepionką MenC-CRM [5292 (95% CI: 3815; 7340)].

W MenACWY-TT-038 wykazano, że Nimenrix jest co najmniej równoważny zarejestrowanej szczepionce ACWY-PS pod względem odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do czterech grup serologicznych (A, C, W-135 i Y) (patrz tabela 9).

Tabela 9: Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (rSBA*) na podanie szczepionek Nimenrix i ACWY-PS u dzieci w wieku 2-10 lat, miesiąc po szczepieniu (badanie MenACWY-TT-038)

Grupa meningo-koków	Nimenrix			Szczepionka ACWY-PS		
	N	VR (95% CI)	GMT (95% CI)	N	VR (95% CI)	GMT (95% CI)
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)

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohorcie ATP przewidzianej do oceny immunogenności.

VR: odpowiedź na szczepienie zdefiniowana jako odsetek pacjentów z:

- mianem rSBA ≥ 32 u osób początkowo seronegatywnych (tj. z mianem rSBA przed szczepieniem < 8)
- co najmniej 4-krotnym zwiększeniem miana rSBA po szczepieniu w stosunku do wartości przed szczepieniem u osób początkowo seropozytywnych (tj. z mianem rSBA przed szczepieniem ≥ 8).

* badano w laboratoriach GSK

Długotrwałość odpowiedzi immunologicznej oceniano u dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu w ramach badania MenACWY-TT-081 (tabela 10).

Tabela 10: Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej po 44 miesiącach u dzieci szczepionych w wieku od 2 do 10 lat (badanie MenACWY-TT-088; przedłużenie badania 081)

Grupa menin- goków	Grupa szczepionki	Czas (miesiąc)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
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)
	Szczepionka 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)

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohortach ATP przewidzianych do oceny długotrwałości utrzymywania się odpowiedzi odpowiednio dla każdego punktu czasowego.

* badanie rSBA prowadzono w laboratoriach Public Health England (PHE) w Wielkiej Brytanii

** badano w laboratoriach GSK

Długotrwałość odpowiedzi immunologicznej oceniano na podstawie wartości hSBA u dzieci w wieku od 6 do 10 lat rok po poddaniu ich szczepieniu pierwotnemu w ramach badania MenACWY-TT-027 (tabela 11) (patrz punkt 4.4).

Tabela 11: 1 miesiąc po szczepieniu i utrzymywanie się odpowiedzi (hSBA*) rok po szczepieniu u dzieci w wieku od 6 do 10 lat

Grupa meningo- koków	Grupa szczepionki	1 miesiąc po szczepieniu (badanie MenACWY-TT-027)			Utrzymywanie się odpowiedzi po 1 roku (badanie MenACWY-TT-028)		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
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)
	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)
	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)
	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)

Grupa meningo-koków	Grupa szczepionki	1 miesiąc po szczepieniu (badanie MenACWY-TT-027)			Utrzymywanie się odpowiedzi po 1 roku (badanie MenACWY-TT-028)		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
Y	Nimenrix	89	83,1% (73,7;90,2)	95,1 (62,4; 145)	106	99,1% (94,9;100)	265 (213; 330)
	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)

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohortach ATP przewidzianych do oceny długotrwałości utrzymywania się odpowiedzi.

* badano w laboratoriach GSK

Immunogenność u młodzieży w wieku 11-17 lat i u dorosłych w wieku ≥ 18 lat

W dwóch badaniach klinicznych u młodzieży w wieku 11-17 lat (badanie MenACWY-TT-036) i u dorosłych w wieku 18-55 lat (badanie MenACWY-TT-035) podawano jedną dawkę szczepionki Nimenrix lub jedną dawkę szczepionki ACWY-PS.

Wykazano co najmniej równoważność odpowiedzi immunologicznej (zgodnie z podaną powyżej definicją) po podaniu szczepionki Nimenrix w porównaniu do szczepionki ACWY-PS (tabela 12).

Tabela 12: Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (rSBA*) na szczepionki Nimenrix i ACWY-PS u młodzieży 11-17 lat i u dorosłych w wieku ≥ 18 lat, 1 miesiąc po szczepieniu

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

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohortach ATP przewidzianych do oceny immunogenności.

VR: odpowiedź na szczepienie

* badano w laboratoriach GSK

Trwałość odpowiedzi immunologicznej oceniano do 5 lat po szczepieniu u młodzieży poddanej szczepieniu pierwotnemu w ramach badania MenACWY-TT-036 (tabela 13).

Tabela 13: Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej (rSBA*) po 5 latach u osób szczepionych w wieku 11-17 lat

Grupa meningo-koków	Czas (rok)	Nimenrix			Szczepionka ACWY-PS		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	3	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	5	236	97,5 % (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
C	3	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	5	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
W-135	3	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	5	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
Y	3	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	5	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohortach ATP przewidzianych do oceny długotrwałości odpowiedzi odpowiednio dla każdego punktu czasowego.

* badanie rSBA prowadzono w laboratoriach Public Health England (PHE) w Wielkiej Brytanii.

Trwałość odpowiedzi immunologicznej oceniano (testem hSBA) do 5 lat po szczepieniu u młodzieży i dorosłych poddanych szczepieniu pierwotnemu w ramach badania MenACWY-TT-052 (tabela 14) (patrz punkt 4.4).

Tabela 14: 1 miesiąc po szczepieniu (badanie MenACWY-TT-052) i utrzymywanie się odpowiedzi (hSBA*) 5 lat po szczepieniu (badanie MenACWY-TT-059) u młodzieży i dorosłych w wieku od 11 do 25 lat

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

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohortach ATP przewidzianych do oceny długotrwałości utrzymywania się odpowiedzi odpowiednio dla każdego punktu czasowego.

* badano w laboratoriach GSK

W osobnym badaniu (MenACWY-TT-085) podawano jedną dawkę szczepionki Nimenrix 194 osobom narodowości libańskiej w wieku 56 lat i starszym (w tym 133 osobom w wieku 56–65 lat i 61 osobom w wieku powyżej 65 lat). Odsetek osób z mianami rSBA (mierzonymi w laboratoriach GSK) ≥ 128 przed szczepieniem wynosił od 45% (grupa C) do 62% (grupa Y). Ogólnie, miesiąc po szczepieniu odsetek zaszczepionych z mianami rSBA ≥ 128 wynosił od 93% (grupa C) do 97% (grupa Y). W podgrupie osób w wieku powyżej 65 lat odsetek zaszczepionych z mianami rSBA ≥ 128 miesiąc po szczepieniu wynosił od 90% (grupa A) do 97% (grupa Y).

Odpowiedź na szczepienie przypominające u pacjentów szczepionych w przeszłości skoniugowaną szczepionką meningokokową przeciwko *Neisseria meningitidis*

Odpowiedź na szczepienie przypominające szczepionką Nimenrix pacjentów, których poddano szczepieniu pierwotnemu szczepionką monowalentną (MenC-CRM) lub czterowalentną szczepionką skoniugowaną przeciw meningokokom (MenACWY-TT) badano u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych. Obserwowano silną odpowiedź anamnestyczną na antygen(y) zawarte w szczepionce użytej do szczepienia pierwotnego.

Odpowiedź na szczepionkę Nimenrix u pacjentów szczepionych w przeszłości szczepionką polisacharydową przeciwko *Neisseria meningitidis*

W badaniu MenACWY-TT-021 obejmującym pacjentów w wieku 4,5-34 lat porównywano immunogenność szczepionki Nimenrix podanej w okresie od 30 do 42 miesięcy po szczepieniu szczepionką ACWY-PS z immunogennością szczepionki Nimenrix podanej dobranym co do wieku pacjentom, którzy nie otrzymali jakiegokolwiek szczepionki meningokokowej w okresie ostatnich 10 lat. Odpowiedź immunologiczną (miano rSBA ≥ 8) obserwowano w odniesieniu do wszystkich grup serologicznych (A, C, W-135, Y) u wszystkich pacjentów, niezależnie od tego czy byli uprzednio szczepieni szczepionką meningokokową. GMT mierzone testem rSBA były istotnie niższe u osób, które otrzymały dawkę szczepionki ACWY-PS na 30-42 miesięcy przed podaniem szczepionki Nimenrix, jednakże 100% pacjentów osiągnęło miano rSBA ≥ 8 dla wszystkich czterech grup meningokoków (A,C, W-135,Y) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat) z asplenią anatomiczną lub czynnościową

W badaniu MenACWY-TT-084 porównywano odpowiedź immunologiczną na dwie dawki szczepionki Nimenrix podawane w odstępie dwóch miesięcy 43 pacjentom w wieku od 2 do 17 lat z asplenią anatomiczną lub czynnościową oraz 43 sparowanym pod względem wieku osobom z prawidłowo funkcjonującą śledzioną. Miesiąc po podaniu pierwszej dawki i miesiąc po podaniu drugiej dawki szczepionki miano rSBA $\geq 1 : 8$ i $\geq 1 : 128$ oraz hSBA $\geq 1 : 4$ i $\geq 1 : 8$ uzyskano w obu grupach u podobnego odsetka pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań tolerancji miejscowej, toksyczności ostrej, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na płodność, rozród i rozwój potomstwa nie wykazują szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Sacharoza
Trometamol

Rozpuszczalnik:

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata

Po rekonstytucji:

Po rekonstytucji szczepionkę należy niezwłocznie zużyć. Pomimo, że opóźnianie podawania nie jest zalecane, wykazano stabilność szczepionki po rekonstytucji przez 8 godzin w temperaturze 30°C. Jeżeli szczepionka nie zostanie zużyta w ciągu 8 godzin, nie należy jej podawać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek w fiolce (szkło typu I) z korkiem (z gumy butylowej) i rozpuszczalnik w ampułkostrzykawce z korkiem (z gumy butylowej).
Opakowania po 1 i 10 sztuk, z igłami lub bez.

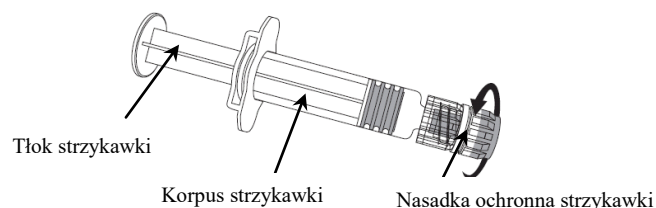
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

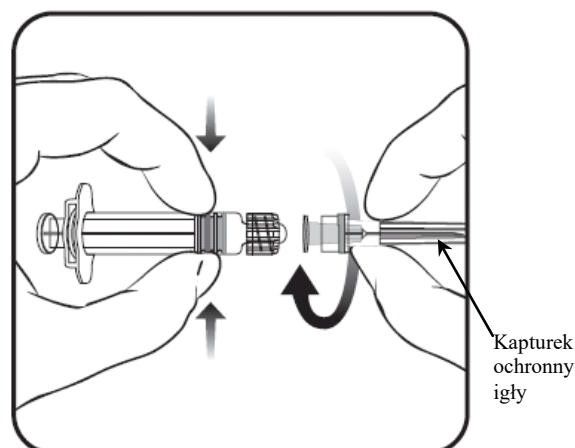
Instrukcja rekonstytucji szczepionki przy użyciu rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce

Szczepionkę Nimenrix należy poddać rekonstytucji poprzez dodanie całej zawartości ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem do fiolki zawierającej proszek.
Sposób założenia igły na strzykawkę przedstawiono na rycinie poniżej. Strzykawka dołączona do opakowania szczepionki Nimenrix może się trochę różnić od narysowanej (może nie mieć gwintowanej końcówki). W takim wypadku igłę należy założyć bez przykręcania.

1. Trzymając **korpus** strzykawki w jednej ręce (nie należy trzymać strzykawki za tłok), odkręcić nasadkę ochronną w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.



2. W celu założenia igły na strzykawkę przekrócić igłę zgodnie z ruchem wskazówek zegara do strzykawki, aż nastąpi kliknięcie (patrz rycina).
3. Zdjąć kapturek ochronny igły, który czasem może stawiać opór.
4. Dodać rozpuszczalnik do proszku. Po dodaniu rozpuszczalnika do proszku, mieszaninę należy energicznie wstrząsnąć, do chwili całkowitego rozpuszczenia proszku w rozpuszczalniku.



Po rekonstytucji szczepionka ma postać przezroczystego, bezbarwnego roztworu. Przed podaniem szczepionkę poddaną rekonstytucji należy obejrzeć pod kątem obecności jakichkolwiek zanieczyszczeń stałych i (lub) zmiany wyglądu. W przypadku zaobserwowania zanieczyszczeń lub zmiany wyglądu szczepionkę należy wyrzucić. Szczepionkę należy użyć niezwłocznie po rekonstytucji.

W celu podania szczepionki należy posłużyć się nową igłą.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 luty 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28.02.2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimenrix proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampulce
Szczepionka skoniugowana przeciw meningokokom grupy A, C, W-135 i Y

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rekonstytucji, 1 dawka szczepionki (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> grupy A ¹	5 mikrogramów
Polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> grupy C ¹	5 mikrogramów
Polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> grupy W-135 ¹	5 mikrogramów
Polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> grupy Y ¹	5 mikrogramów

¹skoniugowane z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym 44 mikrogramy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Proszek/zbrylający się proszek jest biały.
Rozpuszczalnik jest przezroczysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czynne uodparnianie osób w wieku od 6 tygodni przeciwko inwazyjnej chorobie meningokokowej wywoływanej przez *Neisseria meningitidis* grupy A, C, W-135 i Y.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Szczepionkę Nimenrix należy stosować zgodnie z dostępnymi oficjalnymi zaleceniami.

Szczepienie pierwotne

Niemowlęta w wieku od 6 tygodni do poniżej 6 miesięcy: należy podać dwie dawki 0,5 ml z 2-miesięcznym odstępem między dawkami.

Niemowlęta w wieku od 6 miesięcy, dzieci, młodzież i dorośli: należy podać jedną dawkę 0,5 ml. U niektórych osób można rozważyć podanie dodatkowej dawki szczepionki Nimenrix w ramach szczepienia pierwotnego (patrz punkt 4.4).

Dawki przypominające

Po zakończeniu cyklu szczepienia pierwotnego u niemowląt w wieku od 6 tygodni do poniżej 12 miesięcy dawkę przypominającą należy podać w wieku 12 miesięcy w odstępie co najmniej 2 miesięcy od podania poprzedniej dawki szczepionki Nimenrix (patrz punkt 5.1).

U wcześniej zaszczepionych osób w wieku od 12 miesięcy, które w przeszłości zostały poddane szczepieniu pierwotnemu szczepionką skoniugowaną lub polisacharydową przeciw meningokokom, szczepionkę Nimenrix można podać jako dawkę przypominającą (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Sposób podawania

Szczepionkę należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu domięśniowym.

Zalecany miejscem wstrzyknięcia u niemowląt jest przednio-boczna część uda, a u osób powyżej 1. roku życia przednio-boczna część uda lub mięsień naramienny (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Informacje na temat przygotowania i rekonstrukcji produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W żadnym wypadku nie należy podawać szczepionki Nimenrix donaczyniowo, śródskórną oraz podskórną.

Zasady dobrej praktyki klinicznej wymagają, aby szczepienie było poprzedzone zebraniem dokładnego wywiadu lekarskiego (ze szczególnym uwzględnieniem poprzednich szczepień i działań niepożądanych, które mogły być nimi spowodowane) oraz badaniem przedmiotowym.

Należy bezwzględnie zapewnić możliwość właściwego leczenia i nadzoru na wypadek wystąpienia rzadko występujących reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki.

Choroby współistniejące

Podanie szczepionki Nimenrix należy odroczyć u osób z ostrą, ciężką chorobą przebiegającą z gorączką. Łagodne zakażenie, takie jak przeziębienie, nie powinno prowadzić do odroczenia szczepienia.

Omdlenie

Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia

Szczepionkę Nimenrix należy stosować ostrożnie u osób z małopłytkowością lub zaburzeniami krzepnięcia, ze względu na ryzyko krwawienia po podaniu domięśniowym.

Niedobór odporności

Można oczekiwać, że u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu lub z zaburzeniami odporności może nie wystąpić prawidłowa odpowiedź immunologiczna.

U osób z dziedzicznymi niedoborami układu dopełniacza (na przykład niedoborami C5 lub C3) oraz u osób stosujących produkty lecznicze hamujące końcowy etap aktywacji dopełniacza (na przykład ekulizumab) występuje zwiększone ryzyko inwazyjnej choroby meningokokowej wywołanej przez grupy A, C, W-135 i Y *Neisseria meningitidis*, nawet jeśli po podaniu szczepionki Nimenrix wytworzą się u nich przeciwciała.

Ochrona przed chorobą meningokokową

Nimenrix zapewnia ochronę jedynie przed zakażeniami wywołanymi przez grupy serologiczne A, C, W-135 i Y *Neisseria meningitidis*. Szczepionka nie chroni przed zakażeniami wywołanymi przez inne grupy *Neisseria meningitidis*.

Może się zdarzyć, że nie wszyscy zaszczepieni uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

Wpływ wcześniejszego szczepienia polisacharydową szczepionką meningokokową

U osób, które otrzymały w przeszłości polisacharydową szczepionkę meningokokową i zostały zaszczepione szczepionką Nimenrix po upływie od 30 do 42 miesięcy stwierdzano niższe średnie geometryczne mian przeciwciał (GMTs) mierzone w teście bakteriobójczej aktywności surowicy przeprowadzonym z użyciem dopełniacza króliczego (rSBA), niż u osób, które nie były szczepione jakąkolwiek szczepionką meningokokową w okresie ostatnich 10 lat (patrz punkt 5.1). Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Wpływ przeciwciał przeciwtężcowych wytworzonych w wyniku wcześniejszego szczepienia

Oceniano bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki Nimenrix podawanej kolejno lub w tym samym czasie ze szczepionką zawierającą toksoid błonicy, toksoid tężcowy, bezkomórkowy składnik krztuscowy, inaktywowane wirusy polio (typ 1, 2 i 3), antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B oraz fosforan poliribozylorybitolu *Haemophilus influenzae* typu b sprzężony z toksoidem tężcowym (DTaP-HBV-IPV/Hib) u dzieci w drugim roku życia. Podanie szczepionki Nimenrix miesiąc po szczepionce DTaP-HBV-IPV/Hib prowadziło do uzyskania niższych wartości GMT w stosunku do grup A, C i W-135 mierzonych rSBA w porównaniu do podawania jednoczesnego (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Odpowiedź immunologiczna u niemowląt w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy

Podanie jednej dawki niemowlętom w wieku 6 miesięcy wiązało się z niższymi mianami przeciwciał w teście bakteriobójczej aktywności surowicy przeprowadzonym z użyciem dopełniacza ludzkiego (hSBA) w odniesieniu do grup W-135 i Y w porównaniu z trzema dawkami podawanymi w wieku 2, 4 i 6 miesięcy (patrz punkt 5.1). Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest nieznane. Jeżeli niemowlę w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy może być narażone na szczególnie wysokie ryzyko inwazyjnej choroby meningokokowej z powodu ekspozycji na grupy W-135 i Y, można rozważyć podanie drugiej dawki szczepionki Nimenrix w ramach szczepienia pierwotnego w odstępie 2 miesięcy.

Odpowiedzi immunologiczne u dzieci w wieku 12–14 miesięcy

Dzieci w wieku 12–14 miesięcy miały podobne odpowiedzi rSBA do grup A, C, W-135 oraz Y po miesiącu od podania jednej dawki szczepionki Nimenrix lub po miesiącu od podania dwóch dawek podawanych w odstępie dwóch miesięcy.

Podanie jednej dawki wiązało się z niższymi mianami hSBA w stosunku do grup W-135 i Y, w porównaniu z dwoma dawkami podawanymi w odstępie dwóch miesięcy. Podobne odpowiedzi do grup A i C obserwowano po jednej lub dwóch dawkach (patrz punkt 5.1). Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest nieznane. Jeżeli dziecko będzie narażone na szczególne ryzyko inwazyjnej choroby meningokokowej ze względu na narażenie na grupy W-135 i Y, należy rozważyć podanie drugiej dawki szczepionki Nimenrix w odstępie 2 miesięcy. Odnośnie zmniejszania się przeciwciał przeciwko grupie A lub grupie C po pierwszej dawce szczepionki Nimenrix u dzieci w wieku 12–23 miesięcy, patrz Długotrwałość utrzymywania się mian przeciwciał mierzonych w testach surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej.

Długotrwałość utrzymywania się mian przeciwciał mierzonych w testach surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej

Po podaniu szczepionki Nimenrix następuje zmniejszanie się mian przeciwciał przeciw grupie A, mierzonych za pomocą hSBA (patrz punkt 5.1). Nie wiadomo, jakie jest kliniczne znaczenie zmniejszania się mian przeciwciał hSBA w stosunku do grupy A. Jednak, jeżeli pacjent jest szczególnie

narażony na ryzyko zakażenia grupą A i otrzymał dawkę szczepionki Nimenrix wcześniej niż przed rokiem, można rozważyć podanie dawki przypominającej.

W przypadku grup A, C, W-135 oraz Y obserwowano zmniejszanie się mian przeciwciał postępujące w czasie. Znaczenie kliniczne tego zmniejszania się miana przeciwciał jest nieznane. Można rozważyć podanie dawki przypominającej osobom zaszczepionym w wieku wczesnodziecięcym, pozostającym w grupie o wysokim ryzyku narażenia na chorobę meningokokową wywoływaną przez grupy A, C, W-135 lub Y (patrz punkt 5.1).

Wpływ szczepionki Nimenrix na stężenie przeciwciał przeciwężcowych

Chociaż po podaniu szczepionki Nimenrix obserwowano zwiększenie stężenia przeciwciał przeciwko toksoidowi tężcowemu (TT), szczepionka ta nie zastępuje uodporniania przeciwko tężcowi. Podanie szczepionki Nimenrix w tym samym czasie ze szczepionką zawierającą TT lub miesiąc przed jej podaniem w drugim roku życia nie powoduje pogorszenia odpowiedzi immunologicznej na TT, ani nie wpływa istotnie na bezpieczeństwo. Brak danych dotyczących osób w wieku powyżej 2 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niemowlętom szczepionkę Nimenrix można podawać jednocześnie ze skojarzonymi szczepionkami DTaP-HBV-IPV/Hib i 10-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom.

Osobom powyżej 1. roku życia szczepionkę Nimenrix można podawać w tym samym czasie z następującymi szczepionkami: ze szczepionkami przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (HAV) i typu B (HBV), ze szczepionką przeciw odrze – śwince – różyczce (MMR), ze szczepionką przeciw odrze – śwince – różyczce – ospie wietrznej (MMRV), z 10-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom lub ze szczepionką przeciw grypie sezonowej bez adiuwantów.

W drugim roku życia szczepionkę Nimenrix można także podawać w tym samym czasie ze skojarzonymi szczepionkami przeciw błonicy – tężcowi – krztuścowi (zawierającymi składnik bezkomórkowy) (szczepionkamiDTaP), w tym ze szczepionkami DTaP skojarzonymi ze szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby B, inaktywowaną szczepionką przeciw wirusowi polio lub szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typ b (HBV, IPV lub Hib), taką jak szczepionka DTaP-HBV-IPV/Hib, i 13-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom.

U osób w wieku od 9 do 25 lat szczepionkę Nimenrix można podawać w tym samym czasie z dwuwalentną szczepionką rekombinowaną przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego typu 16 i 18 (HPV2).

O ile to możliwe, szczepionka Nimenrix i szczepionka zawierająca TT, na przykład szczepionka DTaP-HBV-IPV/Hib, powinny być podawane w tym samym czasie lub szczepionkę Nimenrix należy podać co najmniej miesiąc przed szczepionką zawierającą TT.

Miesiąc po jednoczasowym podaniu z 10-walentną skoniugowaną szczepionką pneumokokową stwierdzano niższe średnie geometryczne stężeń (GMCs) i średnie geometryczne mian (GMTs) przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA) w przypadku jednego serotypu pneumokokowego (18C, skoniugowanego z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym). Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Nie stwierdzono wpływu jednoczasowego podawania na odpowiedź immunologiczną w odniesieniu do pozostałych dziewięciu serotypów pneumokokowych.

Miesiąc po jednoczasowym podaniu osobom w wieku od 9 do 25 lat ze skojarzoną szczepionką adsorbowaną zawierającą toksoid tężcowy oraz zmniejszone ilości toksoidu błoniczego i bezkomórkowego składnika krztuścowego (Tdap) obserwowano mniejsze średnie geometryczne stężeń każdego z antygenów krztuścowych [toksoidu krztuścowego (PT), hemaglutyniny włóknienkowej (FHA) i pertaktyny (PRN)]. U ponad 98% pacjentów stężenia anty-PT, FHA i PRN przekraczały wartości odcięcia stosowane do oznaczeń. Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest

nieznane. Nie stwierdzono wpływu jednoczasowego podania na odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Nimenrix ani na antygeny tężcowe lub błonicze zawarte w szczepionce Tdap.

W przypadku podawania szczepionki Nimenrix jednocześnie z innymi szczepionkami w postaci wstrzyknięć, szczepionki te należy bezwzględnie podawać w różne miejsca ciała.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu może nie pojawić się prawidłowa odpowiedź immunologiczna.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane ze stosowania szczepionki Nimenrix u kobiet w ciąży są ograniczone.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu szczepionki na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Nimenrix należy stosować u kobiet w ciąży wyłącznie w przypadku zdecydowanej konieczności, o ile możliwe korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Nimenrix jest wydzielany z mlekiem matki albo przenika do mleka kobiecego.

Nimenrix należy stosować u kobiet karmiących piersią wyłącznie w przypadku, gdy możliwe korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu szczepionki na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem szczepionki Nimenrix na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednak na tę zdolność mogą niekorzystnie wpływać niektóre działania opisane w punkcie 4.8 „Działania niepożądane”.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przedstawiony w tabeli poniżej profil bezpieczeństwa szczepionki Nimenrix oparto na analizie dwóch zbiorów danych zgromadzonych w badaniach klinicznych:

- Analizie zbiorczej danych uzyskanych od 9621 osób, którym podano jedną dawkę szczepionki Nimenrix, w tym od 3079 małych dzieci (w wieku od 12 do 23 miesięcy), 909 dzieci w wieku od 2 do 5 lat, 990 dzieci w wieku od 6 do 10 lat, 2317 nastolatków (od 11 do 17 lat) i 2326 osób dorosłych (od 18 do 55 lat).
- Analizie danych z badania z udziałem niemowląt, które w czasie podania pierwszej dawki były w wieku od 6 do 12 tygodni (badanie MenACWY-TT-083), przy czym 1052 niemowląt otrzymało co najmniej jedną dawkę z 2 lub 3-dawkowego szczepienia pierwotnego, a 1008 w około 12. miesiącu życia podano dawkę przypominającą.

Dane dotyczące bezpieczeństwa analizowano również w odrębnym badaniu, w którym 274 osobom w wieku od 56 lat podano jedną dawkę szczepionki Nimenrix.

Miejscowe i ogólne działania niepożądane

W grupach pacjentów w wieku 6–12 tygodni i 12–14 miesięcy, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki Nimenrix w odstępie 2 miesięcy, pierwsza i druga dawka wiązały się z podobnymi reakcjami miejscowymi i układowymi.

Profil miejscowych i ogólnych działań niepożądanych po dawce przypominającej szczepionki Nimenrix podanej osobom w wieku od 12 miesięcy do 30 lat po szczepieniu pierwotnym szczepionką Nimenrix albo inną szczepionką skoniugowaną lub polisacharydową przeciwko meningokokom był podobny do profilu miejscowych i ogólnych działań niepożądanych obserwowanych po szczepieniu pierwotnym szczepionką Nimenrix, z wyjątkiem objawów z przewodu pokarmowego (w tym biegunki, wymiotów i nudności), które występowały bardzo często u pacjentów w wieku od 6 lat.

Wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych podano według następujących kategorii częstości:

Bardzo często: ($\geq 1/10$)
 Często: (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)
 Niezbyt często: (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
 Rzadko: (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
 Bardzo rzadko: ($< 1/10\ 000$)

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane, które zgłoszono w badaniach z udziałem osób w wieku od 6 tygodni do 55 lat oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane zgłoszone u osób powyżej 55. roku życia były podobne do działań niepożądanych obserwowanych u młodszych osób dorosłych.

Tabela 1. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Utrata łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość
	Niezbyt często	Bezsennaść Płacz
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność Bóle głowy
	Niezbyt często	Oslabienie czucia Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka Wymioty Nudności*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Świąd Wysypka**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból mięśni Ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia Ból w miejscu wstrzyknięcia Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia Zmęczenie
	Często	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia*
	Niezbyt często	Pogorszenie samopoczucia Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Świąd w miejscu wstrzyknięcia

		Uczucie nadmiernego ciepła w miejscu wstrzyknięcia Brak czucia w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana***	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, często związany z rumieniem, czasem obejmujący sąsiedni staw lub obrzęk całej kończyny, w którą podano szczepionkę

* U niemowląt nudności i krwaki w miejscu wstrzyknięcia występowały niezbyt często.

** U niemowląt wysypka występowała często.

*** Działanie niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki meningokokowe, kod ATC: J07AH08

Mechanizm działania

Przeciwciała przeciw otoczce polisacharydowej meningokoków chronią przed chorobą meningokokową poprzez aktywność bakteriobójczą zależną od układu dopełniacza. Nimenrix indukuje wytwarzanie przeciwciał bakteriobójczych skierowanych przeciw polisacharydom otoczkowym *Neisseria meningitidis* grupy A, C, W-135 i Y, co wykazano w testach rSBA lub hSBA.

Immunogenność u niemowląt

Przeprowadzono dwa badania kliniczne z udziałem niemowląt: badanie MenACWY-TT-083 i badanie MenACWY-TT-087.

W badaniu MenACWY-TT-083 pierwszą dawkę podawano niemowlętom w wieku od 6 do 12 tygodni, drugą po upływie 2 miesięcy a trzecią (dawkę przypominającą) w wieku około 12 miesięcy. W tym samym czasie podano szczepionkę DTaP-HBV-IPV/Hib i 10-walentną skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokom. Szczepionka Nimenrix stymulowała wytwarzanie przeciwciał bakteriobójczych przeciw czterem grupom meningokoków. Pod względem odsetka mian rSBA ≥ 8 uzyskanych po miesiącu od podania drugiej dawki odpowiedź na grupę C nie była słabsza niż odpowiedź indukowana przez zarejestrowane szczepionki MenC-CRM i MenC-TT. Patrz tabela 2.

Tabla 2. Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (rSBA* i hSBA**) u niemowląt po podaniu dwóch dawek w odstępie 2 miesięcy i dawki przypominającej w wieku 12 miesięcy (badanie MenACWY-TT-083)								
Grupa meningokoków	Grupa szczepionki		rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	Po dawce 2 ⁽¹⁾	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4; 100)	1007 (836; 1214)
C	Nimenrix	Po dawce 2 ⁽¹⁾	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	Szczepionka MenC-CRM	Po dawce 2 ⁽¹⁾	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	Szczepionka MenC-TT	Po dawce 2 ⁽¹⁾	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	Nimenrix	Po dawce 2 ⁽¹⁾	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)
Y	Nimenrix	Po dawce 2 ⁽¹⁾	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

Analizę immunogenności przeprowadzono w zgodnej z protokołem (ATP) kohorcie przewidzianej do oceny immunogenności.

* Badanie rSBA prowadzono w laboratoriach Public Health England (PHE) w Wielkiej Brytanii.

** hSBA badano w laboratoriach GSK.

⁽¹⁾ Krew pobierano w okresie od 21 do 48 dni po szczepieniu.

Dane uzyskane w badaniu MenACWY-TT-083 potwierdzają zasadność ekstrapolacji danych dotyczących immunogenności i dawkowania na niemowlęta w wieku od 12 tygodni do poniżej 6 miesięcy.

W badaniu MenACWY-TT-087 niemowlętom podawano albo jedną dawkę w ramach szczepienia pierwotnego w wieku 6 miesięcy, a następnie dawkę przypominającą w wieku 15–18 miesięcy (w obu punktach czasowych szczepienia podawano również DTPa-IPV/Hib i 10-walentną skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokom) albo trzy dawki szczepienia pierwotnego w wieku 2, 4 i 6 miesięcy, a następnie dawkę przypominającą w wieku 15–18 miesięcy. Jedna dawka szczepienia pierwotnego w wieku 6 miesięcy wywoływała silne odpowiedzi rSBA przeciw grupom A, C, W-135 i Y, jak wskazywał odsetek pacjentów z mianem rSBA ≥8, które były porównywalne z odpowiedziami po podaniu ostatniej dawki cyklu szczepienia pierwotnego z zastosowaniem 3 dawek szczepionki. Dawka przypominająca wywoływała silne, porównywalne w obydwu schematach dawkowania, odpowiedzi przeciw wszystkim czterem grupom meningokoków.

Surowicze odpowiedzi bakteriobójcze u niemowląt w wieku 6 miesięcy zmierzone miesiąc po podaniu pojedynczej dawki szczepienia pierwotnego, przed podaniem dawki przypominającej, oraz miesiąc po podaniu dawki przypominającej przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (rSBA* i hSBA**) u niemowląt po jednej dawce w wieku 6 miesięcy i dawce przypominającej w wieku 15–18 miesięcy (badanie MenACWY-TT-087)							
Grupa menin-goków		rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Po dawce 1 ⁽¹⁾	163	98,80% (95,6; 99,9)	1332,9 (1035,2; 1716,2)	59	98,30% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Przed dawką przypominającą	131	81,70% (74; 87,9)	125,3 (84,4; 186,1)	71	66,20% (54; 77)	21(14; 32)
	Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	139	99,30% (96,1; 100)	2762,3 (2310,3; 3302,8)	83	100% (95,7; 100)	1416(1140; 1758)
C	Po dawce 1 ⁽¹⁾	163	99,40% (96,6; 100)	591,6 (482,3; 725,8)	66	100% (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Przed dawką przypominającą	131	65,60% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,20% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	139	99,30% (96,1; 100)	2525,2 (2102,1; 3033,3)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W	Po dawce 1 ⁽¹⁾	163	93,90% (89; 97)	1255,9 (917; 1720)	47	87,20% (74,3; 95,2)	137 (78; 238)
	Przed dawką przypominającą	131	77,90% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	3144,7 (2636,9; 3750,4)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Po dawce 1 ⁽¹⁾	163	98,80% (95,6; 99,9)	1469,9 (1186,5; 1821)	52	92,30% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Przed dawką przypominającą	131	88,50% (81,8; 93,4)	106,4 (76,4; 148,1)	61	98,40% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Po dawce przypominającej ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	2748,6 (2301,4; 3282,6)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

Analizę immunogenności przeprowadzono w zgodnej z protokołem (ATP) kohorcie przewidzianej do oceny immunogenności.

* Badanie rSBA prowadzono w laboratoriach Public Health England (PHE) w Wielkiej Brytanii.

** hSBA badano w laboratorium Neomed w Laval w Kanadzie.

⁽¹⁾ Krew pobierano w okresie miesiąc po szczepieniu.

Aktywność bakteriobójczą surowicy mierzono również przy użyciu hSBA, co stanowiło jeden z drugorzędowych punktów końcowych. Chociaż zaobserwowano podobne odpowiedzi przeciw grupom A i C w obu schematach dawkowania, podanie jednej dawki niemowlętom w wieku 6 miesięcy w ramach szczepienia pierwotnego dawało słabsze odpowiedzi hSBA przeciw grupom W-135 i Y, jak wskazywał odsetek pacjentów z mianem hSBA ≥ 8 [odpowiednio 87,2% (95% CI: 74,3; 95,2) i 92,3% (95% CI: 81,5; 97,9)] w porównaniu ze schematem trzech dawek w ramach szczepienia pierwotnego w wieku 2, 4 i 6 miesięcy [odpowiednio 100% (95% CI: 96,6; 100) i 100% (95% CI: 97,1; 100)] (patrz punkt 4.4). Po dawce przypominającej miana hSBA dla wszystkich czterech grup serologicznych były porównywalne między dwoma schematami dawkowania.

Immunogenność u dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy

W badaniach klinicznych MenACWY-TT-039 i MenACWY-TT-040 jedna dawka szczepionki Nimenrix wywoływała odpowiedzi rSBA w odniesieniu do czterech grup meningokoków, przy czym odpowiedź w odniesieniu do grupy C była porównywalna z odpowiedzią uzyskiwaną po podaniu zarejestrowanej szczepionki MenC-CRM pod względem odsetek mian rSBA ≥ 8 (tabela 4).

Tabela 4: Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (rSBA*) u dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy

Grupa meningokoków	Grupa szczepionki	Badanie MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾			Badanie MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	Szczepionka MenC-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohortach ATP przewidzianych do oceny immunogenności.

⁽¹⁾ pobranie krwi wykonano w okresie od 42 do 56 dni po szczepieniu

⁽²⁾ pobranie krwi wykonano w okresie od 30 do 42 dni po szczepieniu

* badano w laboratoriach GSK

W badaniu MenACWY-TT-039 mierzono również surowiczą aktywność bakteriobójczą przy użyciu hSBA, co stanowiło dodatkowy punkt końcowy (tabela 5).

Tabela 5: Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (hSBA*) u dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy

Grupa meningokoków	Grupa szczepionki	N	Badanie MenACWY-TT-039 ^{(1)*}	
			≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
C	Nimenrix	341	98,5% (96,6; 99,5)	196, (175; 219)
	Szczepionka MenC-CRM	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
W-135	Nimenrix	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
Y	Nimenrix	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohorcie ATP przewidzianej do oceny immunogenności.

⁽¹⁾ pobranie krwi wykonano w okresie od 42 do 56 dni po szczepieniu

* badano w laboratoriach GSK

W badaniu Men ACWY-TT-104 odpowiedź immunologiczną po jednej lub dwóch dawkach szczepionki Nimenrix podanych w odstępie 2 miesięcy oceniono jeden miesiąc po ostatnim szczepieniu. Szczepionka Nimenrix wywoływała odpowiedzi bakteriobójcze przeciwko wszystkim czterem grupom, które były podobne pod względem % z mianami rSBA ≥ 8 oraz GMT po jednej lub dwóch dawkach (tabela 6).

Tabela 6: Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (rSBA*) u dzieci w wieku 12–14 miesięcy

Grupa meningokoków	Grupa szczepionki	Czas	Badanie MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)
		Po dawce 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)
C	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)
		Po dawce 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)
W-135	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)
		Po dawce 2	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)
Y	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)
		Po dawce 2	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)

Analiza immunogenności została przeprowadzona zgodnie z protokołem (ATP) kohorty immunogenności

⁽¹⁾ pobieranie krwi przeprowadzono 21–48 dni po szczepieniu

* badano w angielskich laboratoriach publicznej opieki zdrowotnej

W badaniu MenACWY-TT-104 surowiczą aktywność bakteriobójczą badano także przy użyciu hSBA jako drugorzędowego punktu końcowego. Szczepionka Nimenrix wywoływała odpowiedzi bakteriobójcze przeciwko grupom W-135 i Y, które były wyższe pod względem % z mianami hSBA ≥8, gdy podano dwie dawki w porównaniu z jedną. Podobne odpowiedzi pod względem % z mianami hSBA ≥8 obserwowano z grupami A i C (tabela 7).

Tabela 7: Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (hSBA*) u dzieci w wieku 12–14 miesięcy

Grupa meningokoków	Grupa szczepionki	Czas	Badanie MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (87; 160)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98; 180)
		Po dawce 2	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
C	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Po dawce 2	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
W-135	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	72	62,5% (50,3; 73,6)	27 (16; 47)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	61	68,9% (55,7; 80,1)	26 (16; 43)
		Po dawce 2	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
Y	Nimenrix 1 dawka	Po dawce 1	71	67,6% (55,5; 78,20)	41 (24; 71)
	Nimenrix 2 dawki	Po dawce 1	56	64,3% (50,4; 76,6)	32 (18; 58)
		Po dawce 2	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)

Analiza immunogenności została przeprowadzona zgodnie z protokołem (ATP) kohorty immunogenności

⁽¹⁾ pobieranie krwi przeprowadzono 21–48 dni po szczepieniu

* badano w laboratoriach GSK

Długotrwałość odpowiedzi immunologicznej oceniano na podstawie wartości rSBA i hSBA do 5 lat u dzieci po szczepieniu pierwotnym przeprowadzonym w ramach badania MenACWY-TT-027 (tabela 8).

Tabela 8: Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej po 5 latach u dzieci szczepionych w wieku od 12 do 23 miesięcy (badanie MenACWY-TT-032, przedłużenie badania 027)

Grupa meningokoków	Grupa szczepionki	Czas (rok)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	4	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)
		5	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)
C	Nimenrix	4	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		5	49	77,6%	48,9	48	91,7%	216

Grupa menin-gokoków	Grupa szczepionki	Czas (rok)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
				(63,4; 88,2)	(28,5; 84,0)		(80,0; 97,7)	(124; 379)
	Szczepionka MenC-CRM	4	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		5	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
W-135	Nimenrix	4	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		5	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)
Y	Nimenrix	4	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)
		5	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)

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej analizowano w kohorcie ATP w piątym roku obserwacji. Błąd doboru próby wynikający głównie z ponownego szczepienia osób z mianami p/ciał grupy C rSBA <8 i nieuwzględniania tych osób w kolejnych punktach czasowych mógł doprowadzić do przeszacowania wartości mian.

* badanie rSBA prowadzono w laboratoriach Public Health England (PHE) w Wielkiej Brytanii

** badano w laboratoriach GSK

Immunogenność u dzieci w wieku 2-10 lat

W badaniu MenACWY-TT-081 wykazano, że szczepionka Nimenrix jest co najmniej równoważna innej zarejestrowanej szczepionce MenC-CRM pod względem odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do grupy C [odpowiednio 94,8% (95% CI: 91,4; 97,1) i 95,7% (95% CI: 89,2; 98,8)], natomiast w grupie szczepionki Nimenrix uzyskano niższą średnią geometryczną mian (GMT) [2795 (95% CI: 2393; 3263)] w porównaniu ze szczepionką MenC-CRM [5292 (95% CI: 3815; 7340)].

W MenACWY-TT-038 wykazano, że Nimenrix jest co najmniej równoważny zarejestrowanej szczepionce ACWY-PS pod względem odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do czterech grup serologicznych (A, C, W-135 i Y) (patrz tabela 9).

Tabela 9: Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (rSBA*) na podanie szczepionek Nimenrix i ACWY-PS u dzieci w wieku 2-10 lat, miesiąc po szczepieniu (badanie MenACWY-TT-038)

Grupa menin-gokoków	Nimenrix			Szczepionka ACWY-PS		
	N	VR (95% CI)	GMT (95% CI)	N	VR (95% CI)	GMT (95% CI)
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)

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohorcie ATP przewidzianej do oceny immunogenności.

VR: odpowiedź na szczepienie zdefiniowana jako odsetek pacjentów z:

- mianem rSBA ≥ 32 u osób początkowo seronegatywnych (tj. z mianem rSBA przed szczepieniem < 8)
- co najmniej 4-krotnym zwiększeniem miana rSBA po szczepieniu w stosunku do wartości przed szczepieniem u osób początkowo seropozytywnych (tj. z mianem rSBA przed szczepieniem ≥ 8).

* badano w laboratoriach GSK

Długotrwałość odpowiedzi immunologicznej oceniano u dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu w ramach badania MenACWY-TT-081 (tabela 10).

Tabela 10: Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej po 44 miesiącach u dzieci szczepionych w wieku od 2 do 10 lat (badanie MenACWY-TT-088; przedłużenie badania 081)

Grupa meningo-koków	Grupa szczepionki	Czas (miesiąc)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
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)
	Szczepionka 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)

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohortach ATP przewidzianych do oceny długotrwałości utrzymywania się odpowiedzi odpowiednio dla każdego punktu czasowego.

* badanie rSBA prowadzono w laboratoriach Public Health England (PHE) w Wielkiej Brytanii

** badano w laboratoriach GSK

Długotrwałość odpowiedzi immunologicznej oceniano na podstawie wartości hSBA u dzieci w wieku od 6 do 10 lat rok po poddaniu ich szczepieniu pierwotnemu w ramach badania MenACWY-TT-027 (tabela 11) (patrz punkt 4.4).

Tabela 11: 1 miesiąc po szczepieniu i utrzymywanie się odpowiedzi (hSBA*) rok po szczepieniu u dzieci w wieku od 6 do 10 lat

Grupa meningo-koków	Grupa szczepionki	1 miesiąc po szczepieniu (badanie MenACWY-TT-027)			Utrzymywanie się odpowiedzi po 1 roku (badanie MenACWY-TT-028)		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
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)
	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)
	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)
	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)

Grupa meningo-koków	Grupa szczepionki	1 miesiąc po szczepieniu (badanie MenACWY-TT-027)			Utrzymywanie się odpowiedzi po 1 roku (badanie MenACWY-TT-028)		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
Y	Nimenrix	89	83,1% (73,7; 90,2)	95,1 (62,4; 145)	106	99,1% (94,9; 100)	265 (213; 330)
	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)

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohortach ATP przewidzianych do oceny długotrwałości utrzymywania się odpowiedzi.

* badano w laboratoriach GSK

Immunogenność u młodzieży w wieku 11-17 lat i u dorosłych w wieku ≥ 18 lat

W dwóch badaniach klinicznych u młodzieży w wieku 11-17 lat (badanie MenACWY-TT-036) i u dorosłych w wieku 18-55 lat (badanie MenACWY-TT-035) podawano jedną dawkę szczepionki Nimenrix lub jedną dawkę szczepionki ACWY-PS.

Wykazano co najmniej równoważność odpowiedzi immunologicznej (zgodnie z podaną powyżej definicją) po podaniu szczepionki Nimenrix w porównaniu do szczepionki ACWY-PS (tabela 12).

Tabela 12: Surowicza odpowiedź bakteriobójcza (rSBA*) na szczepionki Nimenrix i ACWY-PS u młodzieży 11-17 lat i u dorosłych w wieku ≥ 18 lat, 1 miesiąc po szczepieniu

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

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohortach ATP przewidzianych do oceny immunogenności.

VR: odpowiedź na szczepienie

* badano w laboratoriach GSK

Trwałość odpowiedzi immunologicznej oceniano do 5 lat po szczepieniu u młodzieży poddanej szczepieniu pierwotnemu w ramach badania MenACWY-TT-036 (tabela 13).

Tabela 13: Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej (rSBA*) po 5 latach u osób szczepionych w wieku 11-17 lat

Grupa meningo-koków	Czas (rok)	Nimenrix			Szczepionka ACWY-PS		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	3	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	5	236	97,5 % (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
C	3	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	5	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
W-135	3	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	5	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
Y	3	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	5	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohortach ATP przewidzianych do oceny długotrwałości odpowiedzi odpowiednio dla każdego punktu czasowego.

* badanie rSBA prowadzono w laboratoriach Public Health England (PHE) w Wielkiej Brytanii.

Trwałość odpowiedzi immunologicznej oceniano (testem hSBA) do 5 lat po szczepieniu u młodzieży i dorosłych poddanych szczepieniu pierwotnemu w ramach badania MenACWY-TT-052 (tabela 14) (patrz punkt 4.4).

Tabela 14: 1 miesiąc po szczepieniu (badanie MenACWY-TT-052) i utrzymywanie się odpowiedzi (hSBA*) 5 lat po szczepieniu (badanie MenACWY-TT-059) u młodzieży i dorosłych w wieku od 11 do 25 lat

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

Analizę immunogenności przeprowadzono w kohortach ATP przewidzianych do oceny długotrwałości utrzymywania się odpowiedzi odpowiednio dla każdego punktu czasowego.

* badano w laboratoriach GSK

W osobnym badaniu (MenACWY-TT-085) podawano jedną dawkę szczepionki Nimenrix 194 osobom narodowości libańskiej w wieku 56 lat i starszym (w tym 133 osobom w wieku 56–65 lat i 61 osobom w wieku powyżej 65 lat). Odsetek osób z mianami rSBA (mierzonymi w laboratoriach GSK) ≥ 128 przed szczepieniem wynosił od 45% (grupa C) do 62% (grupa Y). Ogólnie, miesiąc po szczepieniu odsetek zaszczepionych z mianami rSBA ≥ 128 wynosił od 93% (grupa C) do 97% (grupa Y). W podgrupie osób w wieku powyżej 65 lat odsetek zaszczepionych z mianami rSBA ≥ 128 miesiąc po szczepieniu wynosił od 90% (grupa A) do 97% (grupa Y).

Odpowiedź na szczepienie przypominające u pacjentów szczepionych w przeszłości skoniugowaną szczepionką meningokokową przeciwko *Neisseria meningitidis*

Odpowiedź na szczepienie przypominające szczepionką Nimenrix pacjentów, których poddano szczepieniu pierwotnemu szczepionką monowalentną (MenC-CRM) lub czterowalentną szczepionką skoniugowaną przeciw meningokokom (MenACWY-TT) badano u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych. Obserwowano silną odpowiedź anamnestyczną na antygen(y) zawarte w szczepionce użytej do szczepienia pierwotnego.

Odpowiedź na szczepionkę Nimenrix u pacjentów szczepionych w przeszłości szczepionką polisacharydową przeciwko *Neisseria meningitidis*

W badaniu MenACWY-TT-021 obejmującym pacjentów w wieku 4,5-34 lat porównywano immunogenność szczepionki Nimenrix podanej w okresie od 30 do 42 miesięcy po szczepieniu szczepionką ACWY-PS z immunogennością szczepionki Nimenrix podanej dobranym co do wieku pacjentom, którzy nie otrzymali jakiegokolwiek szczepionki meningokokowej w okresie ostatnich 10 lat. Odpowiedź immunologiczną (miano rSBA ≥ 8) obserwowano w odniesieniu do wszystkich grup serologicznych (A, C, W-135, Y) u wszystkich pacjentów, niezależnie od tego czy byli uprzednio szczepieni szczepionką meningokokową. GMT mierzone testem rSBA były istotnie niższe u osób, które otrzymały dawkę szczepionki ACWY-PS na 30-42 miesięcy przed podaniem szczepionki Nimenrix, jednakże 100% pacjentów osiągnęło miano rSBA ≥ 8 dla wszystkich czterech grup meningokoków (A,C, W-135,Y) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat) z asplenią anatomiczną lub czynnościową

W badaniu MenACWY-TT-084 porównywano odpowiedź immunologiczną na dwie dawki szczepionki Nimenrix podawane w odstępie dwóch miesięcy 43 pacjentom w wieku od 2 do 17 lat z asplenią anatomiczną lub czynnościową oraz 43 sparowanym pod względem wieku osobom z prawidłowo funkcjonującą śledzioną. Miesiąc po podaniu pierwszej dawki i miesiąc po podaniu drugiej dawki szczepionki miano rSBA $\geq 1 : 8$ i $\geq 1 : 128$ oraz hSBA $\geq 1 : 4$ i $\geq 1 : 8$ uzyskano w obu grupach u podobnego odsetka pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań tolerancji miejscowej, toksyczności ostrej, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na płodność, rozród i rozwój potomstwa nie wykazują szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Sacharoza
Trometamol

Rozpuszczalnik:

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata

Po rekonstytucji:

Po rekonstytucji szczepionkę należy niezwłocznie zużyć. Pomimo, że opóźnianie podawania nie jest zalecane, wykazano stabilność szczepionki po rekonstytucji przez 8 godzin w temperaturze 30°C. Jeżeli szczepionka nie zostanie zużyta w ciągu 8 godzin, nie należy jej podawać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek w fiolce (szkło typu I) z korkiem (z gumy butylowej) i rozpuszczalnik w ampułce (ze szkła typu I).
Opakowania po 1, 10 i 100 sztuk, z igłami lub bez.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja rekonstytucji szczepionki przy użyciu rozpuszczalnika w ampułce

Szczepionkę Nimenrix należy poddać rekonstytucji poprzez dodanie całej zawartości ampułki z rozpuszczalnikiem do fiolki zawierającej proszek.

1. Przełamać górną część ampułki, pobrać rozpuszczalnik przy pomocy strzykawki i dodać rozpuszczalnik do proszku.
2. Po dodaniu rozpuszczalnika do proszku, mieszaninę należy energicznie wstrząsnąć, do chwili całkowitego rozpuszczenia proszku w rozpuszczalniku.

Po rekonstytucji szczepionka ma postać przezroczystego, bezbarwnego roztworu.

Przed podaniem szczepionkę poddaną rekonstytucji należy obejrzeć pod kątem obecności jakichkolwiek zanieczyszczeń stałych i (lub) zmiany wyglądu. W przypadku zaobserwowania zanieczyszczeń lub zmiany wyglądu szczepionkę należy wyrzucić.
Szczepionkę należy użyć niezwłocznie po rekonstytucji.

W celu podania szczepionki należy posłużyć się nową igłą.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/767/005
EU/1/12/767/006
EU/1/12/767/007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 luty 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.02.2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.