



Nimenrix

Riportiamo di seguito i foglietti illustrativi per i vari formati forniti dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

Ultimo aggiornamento: 18/02/2020

Leggi la scheda dettagliata sulla vaccinazione:

VACCINO PER LA MENINGITE DA MENINGOCOCCO TIPO A,C,W,Y

Per avere informazioni sulla malattia coperta dal vaccino, guarda l'approfondimento:

MENINGITE DA MENINGOCOCCO TIPO A,C,W,Y

Visita la sezione dedicata ai medicinali che potrebbero essere utili in viaggio su:

FARMACIA DEL VIAGGIATORE

Tutti i marchi appartengono ai legittimi proprietari; marchi di terzi, loghi, nomi di prodotti, nomi commerciali, nomi corporativi e di società citati sono marchi di proprietà dei rispettivi titolari o marchi registrati d'altre società e sono stati utilizzati a puro scopo esplicativo, senza alcun fine di violazione dei diritti di Copyright vigenti.

L'indicazione dei predetti marchi e loghi è funzionale ad una mera finalità descrittiva dei servizi erogati da Ambimed Group così come disciplinato dal D.Lgs n.30 del 10 Febbraio 2005.

Nel caso Ambimed Group avesse inavvertitamente violato la normativa vigente vogliate contattarci all'indirizzo email info@ambimed-group.com al fine di provvedere alla pronta rimozione.

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimenrix polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino coniugato meningococcico gruppo A, C, W-135 e Y

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

<i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride ¹ del gruppo A	5 microgrammi
<i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride ¹ del gruppo C	5 microgrammi
<i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride ¹ del gruppo W-135	5 microgrammi
<i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride ¹ del gruppo Y	5 microgrammi
¹ coniugato alla proteina vettore del tossoide tetanico	44 microgrammi

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è bianca.

Il solvente è limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nimenrix è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti da 12 mesi d'età in poi contro la malattia meningococcica invasiva causata da *Neisseria meningitidis* gruppo A, C, W-135 e Y.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nimenrix deve essere utilizzato in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

Vaccinazione primaria:

Una dose singola da 0,5 ml di vaccino ricostituito è usata per l'immunizzazione.

Vaccinazione di richiamo:

Nimenrix può essere somministrato nei soggetti che sono stati precedentemente vaccinati con un comune vaccino meningococcico polisaccaridico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Popolazione pediatrica

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Nimenrix in bambini di età inferiore a 12 mesi.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata solo per iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide.

In bambini da 12 a 23 mesi di età, il vaccino può anche essere somministrato nella parte anterolaterale della coscia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nimenrix non deve essere somministrato in alcuna circostanza per via intravascolare, intradermica o sottocutanea.

E' buona pratica clinica far precedere la vaccinazione da una anamnesi (con particolare attenzione alle vaccinazioni precedenti e alla possibile insorgenza di effetti indesiderati) e da un esame clinico.

Un appropriato trattamento e supervisione mediche devono sempre essere immediatamente disponibili in caso di un raro evento anafilattico a seguito della somministrazione del vaccino.

La vaccinazione con Nimenrix deve essere posticipata in soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. La presenza di una infezione minore, come un raffreddore, non deve far posticipare la vaccinazione.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Nimenrix deve essere somministrato con cautela in soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione poichè in questi soggetti può verificarsi sanguinamento a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Nimenrix conferirà protezione solo contro la *Neisseria meningitidis* gruppo A, C, W-135 e Y. Il vaccino non proteggerà contro altri gruppi di *Neisseria meningitidis*.

Una risposta immunitaria può non essere indotta in tutti i soggetti vaccinati.

Ci si può attendere che in pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo o in pazienti con immunodeficienza, non venga indotta una risposta immunitaria adeguata.

Non sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità in pazienti con una aumentata suscettibilità alla infezione meningococcica a causa di condizioni quali insufficienza terminale del complemento e asplenia anatomica o funzionale. In questi individui, può non essere indotta una risposta immunitaria adeguata.

I soggetti vaccinati precedentemente con un comune vaccino polisaccaridico meningococcico e vaccinati con Nimenrix nei 30-42 mesi successivi hanno mostrato un valore della Media Geometrica dei Titoli (GMTs) anticorpali misurato mediante il saggio dell'attività battericida del complemento del siero di coniglio (rSBA) più basso rispetto ai soggetti che non avevano ricevuto alcun vaccino meningococcico nei 10 anni precedenti (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Effetto degli anticorpi anti-tetano pre-vaccinazione

Sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità di Nimenrix quando somministrato sequenzialmente o co-somministrato con un vaccino DTPa-HBV-IPV/Hib nel secondo anno di vita. La somministrazione di Nimenrix un mese dopo il vaccino DTPa-HBV-IPV/Hib è risultata in una Media Geometrica dei Titoli rSBA MenA, MenC e MenW-135 inferiore (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. La reattogenicità riportata sia quando il vaccino era co-somministrato o somministrato sequenzialmente era simile alla reattogenicità riportata dopo una dose di richiamo di un vaccino DTPa-HBV-IPV/Hib somministrato durante il secondo anno di vita.

Effetto di Nimenrix sulle concentrazioni anticorpali anti-tetano

Sebbene sia stato osservato un aumento delle concentrazioni anticorpali anti-tetaniche da tossoide tetanico (TT) a seguito della vaccinazione con Nimenrix, Nimenrix non sostituisce l'immunizzazione per il tetano. La somministrazione di Nimenrix insieme o un mese prima di un vaccino contenente il TT nel secondo anno di vita non compromette la risposta al TT e non ne pregiudica significativamente la sicurezza. Non ci sono dati disponibili dopo i due anni di vita.

Persistenza dei titoli anticorpali siero battericidi

Studi con Nimenrix hanno dimostrato un declino dei titoli anticorpali siero battericidi contro MenA quando nei test vengono utilizzati complementi umani (hSBA) (vedere paragrafo 5.1).

La rilevanza clinica del declino dei titoli anticorpali hSBA-MenA non è nota. Attualmente sono disponibili limitate informazioni circa la sicurezza di una dose di richiamo. Tuttavia, se si prevede che un soggetto possa essere a rischio di esposizione di MenA e ha ricevuto una dose di Nimenrix circa più di un anno prima, si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di richiamo.

La persistenza di anticorpi è stata valutata fino a 5 anni dopo la vaccinazione. E' stata osservata, analogamente al comparatore monovalente MenC, una diminuzione dei titoli anticorpali nel tempo. La rilevanza clinica del declino dei titoli anticorpali non è nota. Si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di richiamo in soggetti vaccinati nella prima infanzia che rimangano a rischio di esposizione alla malattia meningococcica causata dai sierogruppi A, C, W-135 e Y (vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nimenrix può essere somministrato contemporaneamente ad uno qualsiasi dei seguenti vaccini: vaccini per epatite A (HAV) ed epatite B (HBV), vaccini per morbillo – parotite – rosolia (MPR), vaccini per morbillo – parotite – rosolia – varicella (MPRV), vaccino coniugato pneumococcico 10-valente o vaccini non adiuvati per l'influenza stagionale.

Nimenrix può anche essere somministrato contemporaneamente con vaccini combinati per difterite – tetano – pertosse acellulare nel secondo anno di vita, incluse associazioni di vaccini DTPa con epatite B, polio inattivato o *Haemophilus influenzae* tipo b, come il vaccino DTPa-HBV-IPV/Hib.

Laddove possibile, Nimenrix e un vaccino contenente il TT, quale il vaccino DTPa-HBV-IPV/Hib, devono essere co-somministrati oppure Nimenrix deve essere somministrato almeno un mese prima del vaccino contenente TT. La somministrazione sequenziale di Nimenrix un mese dopo un vaccino DTPa-HBV-IPV/Hib ha dato luogo a Medie Geometriche dei Titoli di MenA, MenC e MenW-135 inferiori. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota, poiché almeno il 99,4% dei soggetti (N=178) aveva titoli rSBA ≥ 8 per ciascun gruppo (A, C, W-135, Y) (vedere paragrafo 4.4).

Un mese dopo la co-somministrazione con un vaccino coniugato pneumococcico 10-valente, sono state osservate delle Medie Geometriche di concentrazioni anticorpali (GMCs) e delle GMT anticorpali valutate con il test degli opsonofagociti (OPA) inferiori per un sierotipo pneumococcico (18C coniugato alla proteina vettore del TT).

La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Non vi era impatto sulla co-somministrazione sugli altri nove sierotipi pneumococcici.

Se Nimenrix viene somministrato insieme ad un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in differenti siti di iniezione.

Ci si può attendere che in pazienti che stanno ricevendo un trattamento immunosoppressivo, una adeguata risposta immunitaria può non essere indotta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi è una esperienza limitata con l'uso di Nimenrix in donne in gravidanza.

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla gravidanza, allo sviluppo embrionale/fetale, al parto o allo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Nimenrix deve essere usato durante la gravidanza solo quando chiaramente necessario, e quando i possibili vantaggi superano i rischi potenziali per il feto.

Allattamento al seno

Non è noto se Nimenrix sia escreto nel latte materno.

Nimenrix deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superano i rischi potenziali.

Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti di Nimenrix sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati nel paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa su una analisi cumulativa di 9.621 soggetti che sono stati vaccinati con una dose di Nimenrix negli studi clinici. Questa analisi cumulativa include dati per 3.079 bambini (da 12 a 23 mesi), 909 bambini da 2 a 5 anni di età, 990 bambini fra 6 e 10 anni di età, 2.317 adolescenti (da 11 a 17 anni) e 2.326 adulti (da 18 a 55 anni).

In tutti i gruppi d'età le reazioni avverse locali più frequentemente riportate dopo la vaccinazione erano dolore (dal 24,1% al 41,3%), rossore (dal 15,5% al 35,6%) e gonfiore (dal 11,3% al 19,9%).

Nei gruppi di età 12-23 mesi e 2-5 anni, le reazioni avverse generali riportate più frequentemente dopo la vaccinazione erano irritabilità (44,0% e 9,2% rispettivamente), sonnolenza (34,1% e 10,8% rispettivamente), perdita di appetito (26,6% e 8,2% rispettivamente) e febbre (17,1% e 8,1% rispettivamente).

Nei gruppi di età 6-10, 11-17 e ≥ 18 anni, le reazioni avverse generali riportate più frequentemente dopo la vaccinazione erano cefalea (15,7%, 22,0% e 21,5% rispettivamente), affaticamento (15,6%, 21,9% e 20,7% rispettivamente), sintomi gastrointestinali (9,3%, 9,4% e 8,3% rispettivamente) e febbre (8,0%, 5,3% e 4,9% rispettivamente).

In uno studio separato per dose singola, Nimenrix è stato somministrato a 274 soggetti di età pari o superiore a 56 anni. Tutte le reazioni avverse segnalate in questo studio erano già state osservate in soggetti appartenenti a gruppi più giovani di età.

Reazioni avverse elencate in formato tabella

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti categorie di frequenza:

Molto comune: ($\geq 1/10$)

Comune: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comune: ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raro: ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Molto raro: ($< 1/10.000$)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Studi clinici		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Perdita di appetito
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità
	Non comune	Insomnia, pianto
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza, cefalea
	Non comune	Ipoestesia, capogiro
Patologie gastrointestinali	Comune	Sintomi gastrointestinali (inclusi diarrea, vomito e nausea)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Prurito, rash
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Mialgia, dolore alle estremità
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Febbre, gonfiore, dolore e rossore al sito di iniezione, affaticamento
	Comune	Ematoma al sito di iniezione
	Non comune	Malessere, reazioni al sito di iniezione (incluso indurimento, prurito, calore, anestesia)
Esperienza successiva alla commercializzazione		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Gonfiore esteso all'arto sede di iniezione, frequentemente associato ad eritema, che coinvolge talvolta l'articolazione adiacente o rigonfiamento dell'intero arto sede di iniezione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino meningococcico, codice ATC: J07AH08

Meccanismo di azione

Gli anticorpi meningococcici anti-capsulari proteggono contro le malattie da meningococco attraverso l'attività battericida mediata dal complemento. Nimenrix induce la produzione di anticorpi battericidi contro i polisaccaridi capsulari dei gruppi A, C, W-135 e Y quando misurati mediante test che utilizzano o complemento di coniglio (rSBA) o complemento umano (hSBA).

Effetti farmacodinamici

L'immunogenicità di una dose di Nimenrix è stata valutata in più di 8.000 soggetti di età ≥ 12 mesi. L'efficacia del vaccino era dedotta dalla dimostrazione della non inferiorità immunologica (basata principalmente sul confronto tra proporzioni con titoli rSBA almeno 8) rispetto a vaccini meningococcici autorizzati. L'immunogenicità era misurata utilizzando rSBA o hSBA i quali sono biomarcatori per l'efficacia protettiva contro i gruppi meningococcici A, C, W-135 e Y.

Immunogenicità in bambini di 12-23 mesi

Negli studi clinici MenACWY-TT-039 e MenACWY-TT-040, è stata valutata la risposta immunitaria alla vaccinazione o con Nimenrix o con un vaccino meningococcico autorizzato C-CRM₁₉₇ coniugato (MenC-CRM).

Nimenrix ha suscitato una risposta anticorpale battericida contro i quattro gruppi, con una risposta contro il gruppo C che è risultata comparabile a quella suscitata dal vaccino autorizzato MenC-CRM in termini di titoli rSBA ≥ 8 (Tabella 1).

Tabella 1: Risposte anticorpali battericide (rSBA*) in bambini di età 12-23 mesi

Gruppo	Risposta a	Studio MenACWY-TT-039 rSBA ⁽¹⁾			Studio MenACWY-TT-040 rSBA ⁽²⁾		
		N	≥ 8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥ 8 (95%IC)	GMT (95%IC)
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)
	Vaccino 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)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta su coorti secondo il Protocollo (ATP= according-to-protocol).

⁽¹⁾ Prelievo di sangue eseguito 42 – 56 giorni dopo la vaccinazione

⁽²⁾ Prelievo di sangue eseguito 30 – 42 giorni dopo la vaccinazione

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Nello studio MenACWY-TT-039, l'attività battericida del siero è stata anche misurata utilizzando siero umano come fonte di complemento (hSBA) come endpoint secondario (Tabella 2).

Tabella 2: Risposte anticorpali battericide (hSBA*) in bambini di età 12-23 mesi

Gruppo	Risposta a	N	Studio MenACWY-TT-039 hSBA ⁽¹⁾
--------	------------	---	--

			≥8 (95% IC)	GMT (95%IC)
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)
	Vaccino 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)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per l'immunogenicità.

⁽¹⁾ Prelievo di sangue eseguito 42 – 56 giorni dopo la vaccinazione

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Immunogenicità in bambini con età 2-10 anni

In due studi comparativi condotti in soggetti con età compresa tra i 2 e i 10 anni, un gruppo di soggetti ha ricevuto una dose di Nimenrix e un secondo gruppo o una dose del vaccino autorizzato MenC-CRM (studio MenACWY-TT-081) oppure il vaccino autorizzato GlaxoSmithKline Biologicals con semplici polisaccaridi meningococchi gruppo A, C, W-135, Y (ACWY-PS) (studio MenACWY-TT-038) come comparatore.

Nello studio MenACWY-TT-038, Nimenrix ha dimostrato di essere non-inferiore al vaccino autorizzato ACWY-PS in termini di risposta vaccinale ai quattro gruppi (A, C, W-135 e Y) (Vedere Tabella 3).

La risposta vaccinale è stata definita come la proporzione di soggetti con:

- Titoli rSBA ≥ 32 per i soggetti inizialmente sieronegativi (cioè, titoli rSBA pre-vaccinazione < 8)
- Almeno un aumento di 4 volte nei titoli rSBA dalla pre alla post-vaccinazione per i soggetti inizialmente sieropositivi (cioè, titoli rSBA pre-vaccinazione ≥ 8).

Nello studio MenACWY-TT-081, Nimenrix ha dimostrato di non essere inferiore ad un altro vaccino autorizzato MenC-CRM in termini di risposta vaccinale al gruppo Men C [94,8% (95%IC: 91,4;97,1) e 95,7% (95% IC: 89,2; 98,8) rispettivamente], la GMT era inferiore per il gruppo Nimenrix [2795 (95% IC: 2393; 3263)] verso il vaccino MenC-CRM [5292 (95% IC: 3815; 7340)].

Tabella 3: Risposte anticorpali battericide (rSBA*) a Nimenrix e il vaccino ACWY-PS in bambini di età compresa tra i 2 e i 10 anni, 1 mese dopo la vaccinazione (studio MenACWY-TT-038)

Gruppo	Nimenrix			vaccino ACWY-PS		
	N	RV (95%IC)	GMT (95%IC)	N	RV (95%IC)	GMT (95%IC)
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)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per l'immunogenicità.

RV: risposta vaccinale

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Immunogenicità in adolescenti con età compresa tra 11 e 17 anni e adulti con età ≥ 18 anni

In due studi clinici condotti in adolescenti con età compresa tra 11 e 17 anni d'età (studio MenACWY-TT-036) e in adulti con età compresa tra 18 e 55 anni d'età (studio MenACWY-TT-035) sono state somministrate o una dose di Nimenrix o una dose del vaccino ACWY-PS.

In entrambi adolescenti e adulti, Nimenrix ha dimostrato di essere immunologicamente non inferiore al vaccino ACWY-PS in termini di risposta vaccinale come sopra definita (Tabella 4). La risposta ai quattro gruppi meningococcici suscitata da Nimenrix era o simile o più alta rispetto a quella suscitata dal vaccino ACWY-PS.

Tabella 4: Risposte anticorpali battericide (rSBA*) a Nimenrix e al vaccino ACWY-PS in adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni e in adulti con età \geq 18 anni, 1 mese dopo la vaccinazione

Studio (Intervallo d'età)	Gruppo	Nimenrix			vaccino ACWY-PS		
		N	RV (95%IC)	GMT (95%IC)	N	RV (95%IC)	GMT (95%IC)
Studio MenACWY- TT-036 (11-17 anni)	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)
Studio MenACWY- TT-035 (18-55 anni)	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)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per l'immunogenicità.

RV: risposta vaccinale

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

In uno studio separato (MenACWY-TT-085) è stata somministrata una dose singola di Nimenrix a 194 adulti Libanesi di età pari o superiore a 56 anni (inclusi 133 soggetti di età da 56 a 65 anni e 61 soggetti di età > 65 anni).

La percentuale di soggetti con titoli rSBA (misurata nei laboratori GlaxoSmithKline) \geq 128 prima della vaccinazione variava dal 45% (MenC) al 62% (MenY). Complessivamente, un mese dopo la vaccinazione, la percentuale dei vaccinati con titoli rSBA \geq 128 variava dal 93% (MenC) al 97% (MenY). Nel sottogruppo di età > 65 anni, la percentuale di vaccinati con titoli rSBA \geq 128 un mese dopo la vaccinazione variava dal 90% (MenA) al 97% (MenY).

Persistenza della risposta immunitaria

La persistenza della risposta immunitaria suscitata da Nimenrix è stata valutata fino a 60 mesi dopo la vaccinazione in soggetti con età compresa tra 12 mesi e 55 anni.

Per tutti i gruppi (A, C, W-135, Y), la persistenza degli anticorpi indotti da Nimenrix era simile o superiore rispetto a quella indotta dai vaccini meningococcici autorizzati (cioè vaccino MenC-CRM in soggetti di età tra 12 e 23 mesi e il vaccino ACWY-PS in soggetti con età superiore a 2 anni).

Persistenza della risposta immunitaria nei bambini

In bambini sottoposti alla prima vaccinazione nella prima infanzia, la persistenza della risposta immunitaria era stata valutata mediante rSBA e hSBA negli studi MenACWY-TT-048 e MenACWY-TT-032, fino a 4 anni dopo il ciclo primario di vaccinazione nello studio MenACWY-TT-039 (Tabella 5) e fino a 5 anni dopo il ciclo primario. In contrapposizione alla persistenza osservata rSBA-MenA, vi era un rapido declino degli anticorpi hSBA-MenA (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 5: dati di persistenza a 4 anni in bambini di età tra 12 e 23 mesi al momento della vaccinazione (studio MenACWY-TT-048)

Gruppo	Risposta a	Punto temporale (anno)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A***	Nimenrix	3	262	59,9% (53,7; 65,9)	19,3 (15,7; 23,6)	251	35,9% (29,9; 42,1)	5,8 (4,8; 7,0)
		4	224	74,1% (67,9; 79,7)	107 (77,6; 148)	198	28,8% (22,6; 35,6)	4,9 (4,0; 6,0)
C	Nimenrix	3	262	35,9% (30,1; 42,0)	9,8 (8,1; 11,7)	253	78,3% (72,7; 83,2)	37,8 (29,4; 48,6)
		4	225	40,4% (34,0; 47,2)	12,3 (9,8; 15,3)	209	73,2% (66,7; 79,1)	32,0 (23,8; 43,0)
	vaccino MenC-CRM	3	46	13,0% (4,9; 26,3)	5,7 (4,2; 7,7)	31	41,9% (24,5; 60,9)	6,2 (3,7; 10,3)
		4	45	35,6% (21,9; 51,2)	13,5 (7,4; 24,5)	32	46,9% (29,1; 65,3)	11,3 (4,9; 25,6)
W-135	Nimenrix	3	261	49,8% (43,6; 56,0)	24,9 (19,2; 32,4)	254	82,3% (77,0; 86,8)	52,0 (41,4; 65,2)
		4	225	49,3% (42,6; 56,1)	30,5 (22,4; 41,5)	165	80,6% (73,7; 86,3)	47,1 (35,7; 62,2)
Y	Nimenrix	3	262	53,8% (47,6; 60,0)	22,3 (17,6; 28,4)	250	72,0% (66,0; 77,5)	33,2 (25,9; 42,5)
		4	225	58,2% (51,5; 64,7)	36,2 (27,1; 48,4)	130	65,4% (56,5; 73,5)	29,8 (20,2; 44,1)

L'analisi per l'immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per la persistenza adattata per ciascun punto temporale.

*l'esecuzione del test rSBA è stata effettuata presso i laboratori Public Health England (PHE) nel Regno Unito.

** test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

*** Analogamente all'aumento delle GMTs MenA rSBA, è stato osservato un aumento fra i punti temporali Anno 3 ed Anno 4 delle Concentrazioni Geometriche Medie MenA IgG.

Tabella 6: dati di persistenza a 5 anni in bambini di età tra 12 e 23 mesi al momento della vaccinazione (studio MenACWY-TT-032)

Gruppo	Risposta a	Punto temporale (anno)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
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)
	Vaccino 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)

.La persistenza dell'immunogenicità è stata analizzata impiegando la coorte a 5 anni ATP. Un bias nella selezione, principalmente dovuto alla rivaccinazione di soggetti con titoli di MenCrSBA <8 e la loro esclusione dai successivi punti temporali di rivalutazione, può aver condotto ad una sovrastima dei titoli.

*l'esecuzione del test rSBA è stata effettuata presso i laboratori PHE nel Regno Unito.

** test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Persistenza della risposta immunitaria in bambini di età compresa tra 2-10 anni

Nello studio MenACWY-TT-088, la persistenza della risposta immune è stata valutata mediante rSBA e hSBA fino a 44 mesi dopo la vaccinazione in bambini di età 2-10 anni che avevano ricevuto un ciclo di vaccinazione primaria nello studio MenACWY-TT-081 (tabella 7).

Tabella 7: dati di persistenza a 44 mesi in bambini da 2 a 10 anni di età al momento della vaccinazione

Gruppo	Risposta a	Punto temporale (mesi)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
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)
	MenC-CRM vaccine	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)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP per la persistenza adattata a ciascun punto temporale.

*L'esecuzione del test rSBA è stata effettuata presso i laboratori PHE nel Regno Unito.

** test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Persistenza della risposta immunitaria in bambini di età compresa tra 6-10 anni

Nello studio MenACWY-TT-028, la persistenza della risposta immunitaria è stata valutata mediante hSBA 1 anno dopo la vaccinazione in bambini di età 6-10 anni vaccinati con un ciclo primario nello studio MenACWY-TT-027 (Tabella 8) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 8: dati 1 mese dopo la vaccinazione e dati di persistenza ad 1 anno (hSBA*) in bambini di età 6-10 anni

Gruppo	Risposta a	1 mese post-vaccinazione			Persistenza ad 1 anno		
		N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
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)
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)

L'analisi per l'immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per la persistenza.

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Persistenza della risposta immunitaria negli adolescenti

Nello studio MenACWY-TT-043, la persistenza della risposta immunitaria è stata valutata due anni dopo la vaccinazione in adolescenti vaccinati con un ciclo primario nello studio MenACWY-TT-036 (Tabella 9). Vedere tabella 4 per i risultati primari in questo studio.

Tabella 9: dati di persistenza a 4 anni (rSBA*) in adolescenti con età compresa tra gli 11 e i 17 anni al momento della vaccinazione

Gruppo	Punto temporale (anno)	Nimenrix			vaccino ACWY-PS		
		N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	3	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	4	391	90,3% (86,9; 93,0)	387 (321; 466)	130	80,8% (72,9; 87,2)	174 (121; 251)
C	3	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	4	390	94,1% (91,3; 96,2)	378 (320; 448)	130	86,9% (79,9; 92,2)	364 (243; 546)
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)

	4	390	77,2% (72,7; 81,3)	210 (164; 269)	130	26,9% (19,5; 35,4)	11,7 (8,2; 16,8)
Y	3	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	4	389	89,5% (86,0; 92,3)	533 (430; 662)	130	48,5% (39,6; 57,4)	49,8 (30,7; 80,9)

L'analisi per l'immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per la persistenza.

*l'esecuzione del test rSBA è stata effettuata presso i laboratori GlaxoSmithKline

Persistenza della risposta immunitaria in adolescenti e adulti di età compresa tra 11-25 anni

Nello studio MenACWY-TT-059, la persistenza della risposta immunitaria era stata valutata mediante hSBA 1 e 3 anni dopo la vaccinazione in adolescenti e adulti di età 11-25 anni vaccinati con un primo ciclo nello studio MenACWY-TT-052 (Tabella 10) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 10: dati 1 mese dopo la vaccinazione e dati di persistenza a 3 anni (hSBA*) in adolescenti e adulti di età compresa 11-25 anni

Gruppo	Risposta a	Punto temporale	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	Nimenrix	Mese 1	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
		Anno 1	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
		Anno 3	316	37,3% (32,0; 42,9)	6,2 (5,2; 7,3)
C	Nimenrix	Mese 1	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
		Anno 1	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
		Anno 3	319	93,1% (89,7; 95,6)	119 (95,5; 149)
W-135	Nimenrix	Mese 1	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
		Anno 1	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
		Anno 3	323	95,4% (92,5; 97,4)	144 (125; 166)
Y	Nimenrix	Mese 1	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
		Anno 1	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
		Anno 3	321	96,0% (93,2; 97,8)	209 (180; 243)

L'analisi per l'immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per la persistenza adattata per ciascun punto temporale.

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Memoria immunitaria

Nello studio MenACWY-TT-014, l'induzione della memoria immunitaria è stata valutata un mese dopo la somministrazione di un quinto della dose del vaccino ACWY-PS (10 µg di ogni polisaccaride) (dose challenge) a bambini nel terzo anno di vita vaccinati precedentemente con un ciclo primario nello studio MenACWY-TT-013 con Nimenrix o un vaccino autorizzato MenC-CRM all'età di 12-14 mesi.

Un mese dopo la dose challenge, le GMTs suscitate nei soggetti vaccinati con un ciclo primario di Nimenrix erano aumentate da 6,5 a 8 volte per i gruppi A, C, W-135 e Y e indicavano che Nimenrix induce una memoria immunitaria ai gruppi A, W-135 e Y. Le GMT rSBA-MenC misurate successivamente al challenge erano simili in entrambi i gruppi di studio, indicando che Nimenrix induce una memoria immunitaria verso il gruppo C analoga a quella indotta dal vaccino autorizzato MenC-CRM (Tabella 11).

Tabella 11: Risposta immunitaria (rSBA*) 1 mese dopo la vaccinazione challenge in soggetti vaccinati con un ciclo primario di Nimenrix o con un vaccino MenC-CRM all'età di 12-14 mesi

Gruppo	Risposta a	Pre-challenge		Post-challenge	
		N	GMT (95%IC)	N	GMT (95%IC)

A	Nimenrix	32	544 (325; 911)	25	3322 (2294; 4810)
C	Nimenrix	31	174 (105; 289)	32	5966 (4128; 8621)
	vaccino MenC-CRM	28	34,4 (15,8; 75,3)	30	5265 (3437; 8065)
W-135	Nimenrix	32	644 (394; 1052)	32	11058 (8587; 14240)
Y	Nimenrix	32	440 (274; 706)	32	5737 (4216; 7806)

L'analisi per l'immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per l'immunogenicità.

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Risposta al richiamo

Nello studio MenACWY-TT-048, è stata valutata una risposta al richiamo in bambini vaccinati ad un'età di 4 anni o inferiore (prima infanzia) nello studio MenACWY-TT-039 (Tabella 2). I bambini erano stati sottoposti alla vaccinazione primaria e sottoposti al richiamo con il medesimo vaccino, sia Nimenrix oppure un vaccino MenC-CRM. È stato osservato un aumento consistente nelle GMTs rSBA e hSBA dalla situazione antecedente il richiamo ad un mese successivo alla dose di richiamo di Nimenrix (Tabella 12).

Tabella 12: Dati antecedenti alla dose di richiamo ed un mese dopo la dose di richiamo in bambini vaccinati 4 anni prima con Nimenrix oppure con vaccino MenC-CRM

Gruppo	Risposta a	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	Nimenrix	Prima del richiamo	212	74,5% (68,1; 80,2)	112 (80,3; 156)	187	28,9% (22,5; 35,9)	4,8 (3,9; 5,9)
		Post-richiamo	214	100% (98,3; 100)	7173 (6389; 8053)	202	99,5% (97,3; 100)	1343 (1119; 1612)
C	Nimenrix	Prima del richiamo	213	39,9% (33,3; 46,8)	12,1 (9,6; 15,2)	200	73,0% (66,3; 79,0)	31,2 (23,0; 42,2)
		Post-richiamo	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15831 (13626; 18394)
	MenC-CRM vaccine	Prima del richiamo	43	37,2% (23,0; 53,3)	14,3 (7,7; 26,5)	31	48,4% (30,2; 66,9)	11,9 (5,1; 27,6)
		Post-richiamo	43	100% (91,8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100% (89,4; 100)	8646 (5887; 12699)
W-135	Nimenrix	Prima del richiamo	213	48,8% (41,9; 55,7)	30,2 (21,9; 41,5)	158	81,6% (74,7; 87,3)	48,3 (36,5; 63,9)
		Post-richiamo	215	100% (98,3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	100% (98,1; 100)	14411 (12972; 16010)
Y	Nimenrix	Prima del richiamo	213	58,2% (51,3; 64,9)	37,3 (27,6; 50,4)	123	65,9% (56,8; 74,2)	30,2 (20,2; 45,0)
		Post-richiamo	215	100% (98,3; 100)	4585 (4129; 5092)	173	100% (97,9; 100)	6775 (5961; 7701)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP di richiamo per l'immunogenicità

*l'esecuzione del test rSBA è stata effettuata presso i laboratori PHE nel Regno Unito.

** test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Soggetti vaccinati precedentemente con un vaccino polisaccaridico semplice contro la Neisseria meningitidis

Nello studio MenACWY-TT-021 condotto in soggetti di età compresa tra 4,5 e 34 anni, l'immunogenicità di Nimenrix somministrato tra 30 e 42 mesi dopo la vaccinazione con un vaccino ACWY-PS era paragonabile all'immunogenicità di Nimenrix somministrato a soggetti di pari età che non erano stati vaccinati con alcun vaccino meningococcico nei 10 anni precedenti. Una risposta immunitaria (titoli rSBA ≥ 8) era stata osservata contro tutti i gruppi (A, C, W-135, Y) in tutti i soggetti indipendentemente dalla storia vaccinale meningococcica. Le GMTs rSBA erano significativamente inferiori in soggetti che avevano ricevuto una dose di vaccino ACWY-PS 30-42 mesi prima di Nimenrix (Tabella 13) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 13: Risposta immunitaria (rSBA*) 1 mese dopo la vaccinazione con Nimenrix in soggetti in base alla loro storia vaccinale meningococcica

Gruppo	Soggetti vaccinati con ACWY-PS da 30 a 42 mesi prima			Soggetti che non hanno ricevuto un vaccino meningococcico nei 10 anni precedenti		
	N	≥ 8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥ 8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	146	100% (97,5; 100)	6869 (6045; 7805)	69	100% (94,8; 100)	13015 (10722; 15798)
C	169	100% (97,8; 100)	1946 (1583; 2391)	75	100% (95,2; 100)	5495 (4266; 7076)
W-135	169	100% (97,8; 100)	4636 (3942; 5451)	75	100% (95,2; 100)	9078 (7088; 11627)
Y	169	100% (97,8; 100)	7800 (6683; 9104)	75	100% (95,2; 100)	13895 (11186; 17261)

L'analisi per l'immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per l'immunogenicità.

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Nimenrix in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione delle malattie meningococciche causate dai gruppi di *Neisseria meningitidis* A, C, W-135 e Y (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tollerabilità locale, tossicità acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo e studi di fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Saccarosio
Trometamolo

Solvente:

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione:

Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere usato subito. Sebbene non sia raccomandato ritardare la somministrazione, è stata dimostrata la stabilità per 8 ore a 30°C dopo la ricostituzione. Se il vaccino ricostituito non viene utilizzato entro 8 ore, non deve essere somministrato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in un flaconcino (vetro tipo I) con un tappo (gomma butile) e solvente in una siringa preriempita con un tappo (gomma butile).

Confezione da 1 e 10 con o senza aghi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

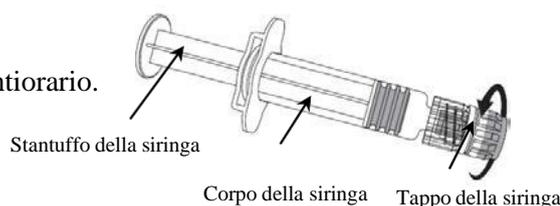
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la ricostituzione del vaccino con il solvente presentato in siringa preriempita

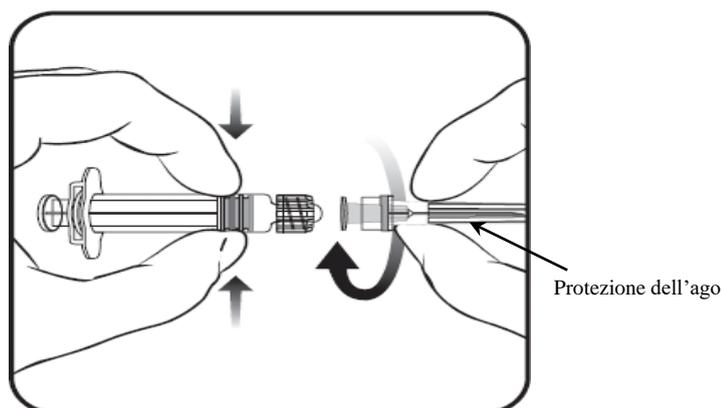
Nimenrix deve essere ricostituito aggiungendo l'intero contenuto della siringa preriempita di solvente al flaconcino contenente la polvere.

Per inserire l'ago nella siringa, fare riferimento alle figure sotto riportate. Tuttavia, la siringa fornita con Nimenrix potrebbe essere leggermente diversa (senza vite filettata) rispetto alla siringa descritta nella figura. In questo caso, l'ago deve essere inserito senza avvvitamento.

1. Tenendo **il corpo** della siringa in una mano (evitare di tenere lo stantuffo della siringa), svitare il tappo della siringa ruotandolo in senso antiorario.



2. Per inserire l'ago nella siringa, ruotare l'ago in senso orario nella siringa fino a che si blocca (vedere figura).
3. Rimuovere la protezione dell'ago, operazione che in qualche caso può risultare un po' difficoltosa.



4. Aggiungere il solvente alla polvere. Dopo l'aggiunta del solvente alla polvere, la miscela deve essere ben agitata affinché la polvere sia completamente disciolta nel solvente.

Il vaccino ricostituito è una soluzione limpida incolore.

Prima della somministrazione il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente per accertare l'assenza di particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Nel caso si verificasse uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.

Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere usato subito.

Un nuovo ago deve essere usato per somministrare il vaccino.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgium

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimenrix polvere e solvente per soluzione iniettabile in fiala
Vaccino coniugato meningococcico gruppo A, C, W-135 e Y

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

<i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride1 del gruppo A	5 microgrammi
<i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride1 del gruppo C	5 microgrammi
<i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride1 del gruppo W-135	5 microgrammi
<i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride1 del gruppo Y	5 microgrammi
1 coniugato alla proteina vettore tossoide tetanico	44 microgrammi

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile
La polvere è bianca.
Il solvente è limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nimenrix è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti dai 12 mesi d'età in poi contro la malattia meningococcica invasiva causata da *Neisseria meningitidis* gruppo A, C, W-135 e Y.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nimenrix deve essere utilizzato in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

Vaccinazione primaria:

Una dose singola da 0,5 ml di vaccino ricostituito è usata per l'immunizzazione.

Vaccinazione di richiamo:

Nimenrix può essere somministrato nei soggetti che sono stati precedentemente vaccinati con un comune vaccino meningococcico polisaccaridico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Popolazione pediatrica

Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia di Nimenrix in bambini di età inferiore ai 12 mesi.
Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata solo per iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide.

In bambini dai 12 ai 23 mesi di età, il vaccino può anche essere somministrato nella parte anterolaterale della coscia. (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nimenrix non deve essere somministrato in nessuna circostanza per via intravascolare, intradermica o sottocutanea.

E' buona pratica clinica far precedere la vaccinazione da una anamnesi (con particolare attenzione alle vaccinazioni precedenti e alla possibile insorgenza di effetti indesiderati) e da un esame clinico.

Un appropriato trattamento e supervisione mediche devono sempre essere immediatamente disponibili in caso di un raro evento anafilattico a seguito della somministrazione del vaccino.

La vaccinazione con Nimenrix deve essere posticipata in soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. La presenza di una infezione minore, come un raffreddore, non deve far posticipare la vaccinazione.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Nimenrix deve essere somministrato con cautela in soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione poichè in questi soggetti può verificarsi sanguinamento a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Nimenrix conferirà protezione solo contro la *Neisseria meningitidis* gruppo A, C, W-135 e Y. Il vaccino non proteggerà contro altri gruppi di *Neisseria meningitidis*.

Una risposta immunitaria può non essere suscitata in tutti i vaccinati.

Ci si può attendere che in pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo o in pazienti con immunodeficienza, non venga suscitata una risposta immunitaria adeguata.

Non sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità in pazienti con una aumentata suscettibilità alla infezione meningococcica a causa di condizioni quali insufficienza terminale del complemento e asplenia anatomica o funzionale. In questi individui, può non essere suscitata una risposta immunitaria adeguata.

I soggetti vaccinati precedentemente con un comune vaccino polisaccaridico meningococcico e vaccinati con Nimenrix nei 30-42 mesi successivi hanno mostrato un valore della Media Geometrica dei Titoli (GMTs) misurato mediante il saggio dell'attività battericida del complemento del siero di coniglio (rSBA) più basso rispetto ai soggetti che non avevano ricevuto alcun vaccino meningococcico nei 10 anni precedenti (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Effetto degli anticorpi anti-tetano pre-vaccinazione

Sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità di Nimenrix quando somministrato sequenzialmente o co-somministrato con un vaccino DTPa-HBV-IPV/Hib nel secondo anno di vita. La somministrazione di Nimenrix un mese dopo il vaccino DTPa-HBV-IPV/Hib è risultata in una Media Geometrica dei Titoli rSBA MenA, MenC e MenW-135 inferiore (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. La reattogenicità riportata sia quando il vaccino era co-somministrato o somministrato sequenzialmente era simile alla reattogenicità riportata dopo una dose di richiamo di un vaccino DTPa-HBV-IPV/Hib somministrato durante il secondo anno di vita.

Effetto di Nimenrix sulle concentrazioni anticorpali anti-tetano

Sebbene sia stato osservato un aumento delle concentrazioni anticorpali anti-tetaniche da tossoide tetanico (TT) a seguito della vaccinazione con Nimenrix, Nimenrix non sostituisce l'immunizzazione per il tetano. Somministrare Nimenrix assieme o un mese prima di un vaccino contenente il TT nel secondo anno di vita non compromette la risposta al Tossoido Tetanico e non ne pregiudica significativamente la sicurezza. Non ci sono dati disponibili dopo i due anni di vita.

Persistenza dei titoli anticorpali siero battericidi

Studi con Nimenrix hanno dimostrato un declino dei titoli anticorpali siero battericidi contro MenA quando nei test vengono utilizzati complementi umani (hSBA) (vedere paragrafo 5.1).

La rilevanza clinica del declino dei titoli anticorpali hSBA-MenA non è nota. Attualmente sono disponibili limitate informazioni circa la sicurezza di una dose di richiamo. Tuttavia, se si prevede che un soggetto possa essere a rischio di esposizione di MenA e ha ricevuto una dose di Nimenrix circa più di un anno prima, si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di richiamo.

La persistenza di anticorpi è stata valutata fino a 5 anni dopo la vaccinazione. E' stata osservata, analogamente al comparatore monovalente MenC, una diminuzione dei titoli anticorpali nel tempo. La rilevanza clinica del declino dei titoli anticorpali non è nota. Si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di richiamo in soggetti vaccinati nella prima infanzia che rimangano a rischio di esposizione alla malattia meningococcica causata dai sierogruppi A, C, W-135 e Y (vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nimenrix può essere somministrato contemporaneamente ad uno qualsiasi dei seguenti vaccini: vaccini per epatite A (HAV) ed epatite B (HBV), vaccini per morbillo – parotite – rosolia (MPR), vaccini per morbillo – parotite – rosolia – varicella (MPRV), vaccino coniugato pneumococcico 10-valente o vaccini non adiuvati per l'influenza stagionale.

Nimenrix può anche essere somministrato contemporaneamente con vaccini combinati per difterite – tetano – pertosse acellulare nel secondo anno di vita, incluse associazioni di vaccini DTPa con epatite B, polio inattivato o *Haemophilus influenzae* tipo b, come il vaccino DTPa-HBV-IPV/Hib.

Laddove possibile, Nimenrix e un vaccino contenente il TT, quale il vaccino DTPa-HBV-IPV/Hib, devono essere co-somministrati oppure Nimenrix deve essere somministrato almeno un mese prima del vaccino contenente TT. La somministrazione sequenziale di Nimenrix un mese dopo un vaccino DTPa-HBV-IPV/Hib ha dato luogo a Medie Geometriche dei Titoli di MenA, MenC e MenW-135 inferiori. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota, poiché almeno il 99,4% dei soggetti (N=178) aveva titoli rSBA ≥ 8 per ciascun gruppo (A, C, W-135, Y) (vedere paragrafo 4.4).

Un mese dopo la co-somministrazione con un vaccino coniugato pneumococcico 10-valente, sono state osservate delle Medie Geometriche di concentrazioni anticorpali (GMCs) e delle Medie Geometriche di titoli anticorpali valutati con il test degli opsonofagociti (OPA) inferiori per un sierotipo pneumococcico (18C coniugato alla proteina vettore tossoide tetanico).

La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Non vi era impatto sulla co-somministrazione sugli altri nove sierotipi pneumococcici.

Se Nimenrix viene somministrato assieme ad un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in differenti siti di iniezione.

Ci si può attendere che in pazienti che stanno ricevendo un trattamento immunosoppressivo, una adeguata risposta immunitaria può non essere indotta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi è una esperienza limitata con l'uso di Nimenrix in donne in gravidanza.

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla gravidanza, allo sviluppo embrionale/fetale, al parto o allo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Nimenrix deve essere usato durante la gravidanza solo quando chiaramente necessario, e i possibili vantaggi superano i rischi potenziali per il feto.

Allattamento al seno

Non è noto se Nimenrix sia escreto nel latte materno.

Nimenrix deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superano i rischi potenziali.

Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti di Nimenrix sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati nel paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa su una analisi cumulativa di 9.621 soggetti che sono stati vaccinati con una dose di Nimenrix negli studi clinici. Questa analisi cumulativa include dati per 3.079 bambini (dai 12 ai 23 mesi), 909 bambini dai 2 ai 5 anni di età, 990 bambini fra i 6 e i 10 anni di età, 2.317 adolescenti (da 11 a 17 anni) e 2.326 adulti (da 18 a 55 anni).

In tutti i gruppi d'età le reazioni avverse locali più frequentemente riportate dopo la vaccinazione erano dolore (dal 24,1% al 41,3%), rossore (dal 15,5% al 35,6%) e gonfiore (dal 11,3% al 19,9%).

Nei gruppi di età 12-23 mesi e 2-5 anni, le reazioni avverse generali riportate più frequentemente dopo la vaccinazione erano irritabilità (44,0% e 9,2% rispettivamente), sonnolenza (34,1% e 10,8% rispettivamente), perdita di appetito (26,6% e 8,2% rispettivamente) e febbre (17,1% e 8,1% rispettivamente).

Nei gruppi di età 6-10, 11-17 e ≥ 18 anni, le reazioni avverse generali riportate più frequentemente dopo la vaccinazione erano cefalea (15,7%, 22,0% e 21,5% rispettivamente), affaticamento (15,6%, 21,9% e 20,7% rispettivamente), sintomi gastrointestinali (9,3%, 9,4% e 8,3% rispettivamente) e febbre (8,0%, 5,3% e 4,9% rispettivamente).

In uno studio separato per dose singola, Nimenrix è stato somministrato a 274 soggetti di età pari o superiore a 56 anni. Tutte le reazioni avverse segnalate in questo studio erano già state osservate in soggetti appartenenti a gruppi più giovani di età.

Reazioni avverse elencate in formato tabella

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti categorie di frequenza:

Molto comune:	($\geq 1/10$)
Comune:	($\geq 1/100, < 1/10$)
Non comune:	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Raro:	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Molto raro:	(< 1/10.000)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Studi clinici		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Perdita di appetito
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità
	Non comune	Insonnia, pianto
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza, cefalea
	Non comune	Ipoestesia, capogiro
Patologie gastrointestinali	Comune	Sintomi gastrointestinali (inclusi diarrea, vomito e nausea)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Prurito, rash
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Mialgia, dolore alle estremità
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Febbre, gonfiore, dolore e rossore al sito di iniezione, affaticamento
	Comune	Ematoma al sito di iniezione
	Non comune	Malessere, reazioni al sito di iniezione (incluso indurimento, prurito, calore, anestesia)
Esperienza successiva alla commercializzazione		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Gonfiore esteso all'arto sede di iniezione, frequentemente associato ad eritema, che coinvolge talvolta l'articolazione adiacente o rigonfiamento dell'intero arto sede di iniezione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'Allegato V*

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino meningococcico, codice ATC: J07AH08

Meccanismo di azione

Gli anticorpi meningococcici anti-capsulari proteggono contro le malattie da meningococco attraverso l'attività battericida mediata dal complemento. Nimenrix induce la produzione di anticorpi battericidi contro i polisaccaridi capsulari dei gruppi A, C, W-135 e Y quando misurati mediante test che utilizzano o complemento di coniglio (rSBA) o complemento umano (hSBA).

Effetti farmacodinamici

L'immunogenicità di una dose di Nimenrix è stata valutata in più di 8.000 soggetti di età ≥ 12 mesi. L'efficacia del vaccino era dedotta dalla dimostrazione della non inferiorità immunologica (basata principalmente sul confronto tra proporzioni con titoli rSBA almeno 8) rispetto a vaccini meningococcici autorizzati. L'immunogenicità era misurata utilizzando rSBA o hSBA i quali sono biomarcatori per l'efficacia protettiva contro i gruppi meningococcici A, C, W-135 e Y.

Immunogenicità in bambini di 12-23 mesi

Negli studi clinici MenACWY-TT-039 e MenACWY-TT-040, è stata valutata la risposta immunitaria alla vaccinazione o con Nimenrix o con un vaccino meningococcico autorizzato C-CRM₁₉₇ coniugato (MenC-CRM).

Nimenrix ha suscitato una risposta anticorpale battericida contro i quattro gruppi, con una risposta contro il gruppo C che è risultata comparabile a quella suscitata dal vaccino autorizzato MenC-CRM in termini di titoli rSBA ≥ 8 (Tabella 1).

Tabella 1: Risposte anticorpali battericide (rSBA*) in bambini di età 12-23 mesi

Gruppo	Risposta a	Studio MenACWY-TT-039 rSBA ⁽¹⁾			Studio MenACWY-TT-040 rSBA ⁽²⁾		
		N	≥ 8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥ 8 (95%IC)	GMT (95%IC)
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)
	Vaccino 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)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta su coorti secondo il Protocollo (ATP= according-to-protocol).

⁽¹⁾ Prelievo di sangue eseguito 42 – 56 giorni dopo la vaccinazione

⁽²⁾ Prelievo di sangue eseguito 30 – 42 giorni dopo la vaccinazione

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Nello studio MenACWY-TT-039, l'attività battericida del siero è stata anche misurata utilizzando siero umano come fonte di complemento (hSBA) come endpoint secondario (Tabella 2).

Tabella 2: Risposte anticorpali battericide (hSBA*) in bambini di età 12-23 mesi

Gruppo	Risposta a	N	Studio MenACWY-TT-039 hSBA ⁽¹⁾
--------	------------	---	--

			≥8 (95% IC)	GMT (95%IC)
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)
	Vaccino 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)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per l'immunogenicità.

⁽¹⁾ Prelievo di sangue eseguito 42 – 56 giorni dopo la vaccinazione

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Immunogenicità in bambini con età 2-10 anni

In due studi comparativi condotti in soggetti con età compresa tra i 2 e i 10 anni, un gruppo di soggetti ha ricevuto una dose di Nimenrix e un secondo gruppo o una dose del vaccino autorizzato MenC-CRM (studio MenACWY-TT-081) oppure il vaccino autorizzato GlaxoSmithKline Biologicals con semplici polisaccaridi meningococchi gruppo A, C, W-135, Y (ACWY-PS) (studio MenACWY-TT-038) come comparatore.

Nello studio MenACWY-TT-038, Nimenrix ha dimostrato di essere non-inferiore al vaccino autorizzato ACWY-PS in termini di risposta vaccinale ai quattro gruppi (A, C, W-135 e Y) (Vedere Tabella 3).

La risposta vaccinale è stata definita come la proporzione di soggetti con:

- Titoli rSBA ≥ 32 per i soggetti inizialmente sieronegativi (cioè, titoli rSBA pre-vaccinazione < 8)
- Almeno un aumento di 4 volte nei titoli rSBA dalla pre alla post-vaccinazione per i soggetti inizialmente sieropositivi (cioè, titoli rSBA pre-vaccinazione ≥ 8).

Nello studio MenACWY-TT-081, Nimenrix ha dimostrato di non essere inferiore ad un altro vaccino autorizzato MenC-CRM in termini di risposta vaccinale al gruppo Men C [94,8% (95%IC: 91,4;97,1) e 95,7% (95% IC: 89,2; 98,8) rispettivamente], la GMT era inferiore per il gruppo Nimenrix [2795 (95% IC: 2393; 3263)] verso il vaccino MenC-CRM [5292 (95% IC: 3815; 7340)].

Tabella 3: Risposte anticorpali battericide (rSBA*) a Nimenrix e il vaccino ACWY-PS in bambini di età compresa tra i 2 e i 10 anni, 1 mese dopo la vaccinazione (studio MenACWY-TT-038)

Gruppo	Nimenrix			vaccino ACWY-PS		
	N	RV (95%IC)	GMT (95%IC)	N	RV (95%IC)	GMT (95%IC)
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)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per l'immunogenicità.

RV: risposta vaccinale

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Immunogenicità in adolescenti con età compresa tra 11 e 17 anni e adulti con età ≥ 18 anni

In due studi clinici condotti in adolescenti con età compresa tra 11 e 17 anni d'età (studio MenACWY-TT-036) e in adulti con età compresa tra 18 e 55 anni d'età (studio MenACWY-TT-035) sono state somministrate o una dose di Nimenrix o una dose del vaccino ACWY-PS.

In entrambi adolescenti e adulti, Nimenrix ha dimostrato di essere immunologicamente non inferiore al vaccino ACWY-PS in termini di risposta vaccinale come sopra definita (Tabella 4). La risposta ai quattro gruppi meningococcici suscitata da Nimenrix era o simile o più alta rispetto a quella suscitata dal vaccino ACWY-PS.

Tabella 4: Risposte anticorpali battericide (rSBA*) a Nimenrix e al vaccino ACWY-PS in adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni e in adulti con età \geq 18 anni, 1 mese dopo la vaccinazione

Studio (Intervallo d'età)	Gruppo	Nimenrix			vaccino ACWY-PS		
		N	RV (95%IC)	GMT (95%IC)	N	RV (95%IC)	GMT (95%IC)
Studio MenACWY- TT-036 (11-17 anni)	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)
Studio MenACWY- TT-035 (18-55 anni)	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)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per l'immunogenicità.

RV: risposta vaccinale

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

In uno studio separato (MenACWY-TT-085) è stata somministrata una dose singola di Nimenrix a 194 adulti Libanesi di età pari o superiore a 56 anni (inclusi 133 soggetti di età dai 56 ai 65 anni e 61 soggetti di età > 65 anni).

La percentuale di soggetti con titoli rSBA (misurata nei laboratori GlaxoSmithKline) \geq 128 prima della vaccinazione variava dal 45% (MenC) al 62% (MenY). Complessivamente, un mese dopo la vaccinazione, la percentuale dei vaccinati con titoli rSBA \geq 128 variava dal 93% (MenC) al 97% (MenY). Nel sottogruppo di età > 65 anni, la percentuale di vaccinati con titoli rSBA \geq 128 un mese dopo la vaccinazione variava dal 90% (MenA) al 97% (MenY).

Persistenza della risposta immunitaria

La persistenza della risposta immunitaria suscitata da Nimenrix è stata valutata fino a 60 mesi dopo la vaccinazione in soggetti con età compresa tra i 12 mesi e i 55 anni.

Per tutti i gruppi (A, C, W-135, Y), la persistenza degli anticorpi indotti da Nimenrix era simile o superiore rispetto a quella indotta dai vaccini meningococcici autorizzati (cioè vaccino MenC-CRM in soggetti di età tra i 12 e i 23 mesi e il vaccino ACWY-PS in soggetti con età superiore ai 2 anni).

Persistenza della risposta immunitaria nei bambini

In bambini sottoposti alla prima vaccinazione nella prima infanzia, la persistenza della risposta immunitaria era stata valutata mediante rSBA e hSBA negli studi MenACWY-TT-048 e MenACWY-TT-032, fino a 4 anni dopo il ciclo primario di vaccinazione nello studio MenACWY-TT-039 (Tabella 5) e fino a 5 anni dopo il ciclo primario. In contrapposizione alla persistenza osservata rSBA-MenA, vi era un rapido declino degli anticorpi hSBA-MenA (vedere paragrafo 4.4)

Tabella 5: dati di persistenza a 4 anni in bambini di età tra 12 e 23 mesi al momento della vaccinazione (studio MenACWY-TT-048)

Gruppo	Risposta a	Punto temporale (anno)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A***	Nimenrix	3	262	59,9% (53,7; 65,9)	19,3 (15,7; 23,6)	251	35,9% (29,9; 42,1)	5,8 (4,8; 7,0)
		4	224	74,1% (67,9; 79,7)	107 (77,6; 148)	198	28,8% (22,6; 35,6)	4,9 (4,0; 6,0)
C	Nimenrix	3	262	35,9% (30,1; 42,0)	9,8 (8,1; 11,7)	253	78,3% (72,7; 83,2)	37,8 (29,4; 48,6)
		4	225	40,4% (34,0; 47,2)	12,3 (9,8; 15,3)	209	73,2% (66,7; 79,1)	32,0 (23,8; 43,0)
	vaccino MenC-CRM	3	46	13,0% (4,9; 26,3)	5,7 (4,2; 7,7)	31	41,9% (24,5; 60,9)	6,2 (3,7; 10,3)
		4	45	35,6% (21,9; 51,2)	13,5 (7,4; 24,5)	32	46,9% (29,1; 65,3)	11,3 (4,9; 25,6)
W-135	Nimenrix	3	261	49,8% (43,6; 56,0)	24,9 (19,2; 32,4)	254	82,3% (77,0; 86,8)	52,0 (41,4; 65,2)
		4	225	49,3% (42,6; 56,1)	30,5 (22,4; 41,5)	165	80,6% (73,7; 86,3)	47,1 (35,7; 62,2)
Y	Nimenrix	3	262	53,8% (47,6; 60,0)	22,3 (17,6; 28,4)	250	72,0% (66,0; 77,5)	33,2 (25,9; 42,5)
		4	225	58,2% (51,5; 64,7)	36,2 (27,1; 48,4)	130	65,4% (56,5; 73,5)	29,8 (20,2; 44,1)

L'analisi per l'immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per la persistenza adattata per ciascun punto temporale.

*l'esecuzione del test rSBA è stata effettuata presso i laboratori Public Health England (PHE) nel Regno Unito.

** test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

*** Analogamente all'aumento delle GMTs MenA rSBA, è stato osservato un aumento fra i punti temporali Anno 3 ed Anno 4 delle Concentrazioni Geometriche Medie MenA IgG.

Tabella 6: dati di persistenza a 5 anni in bambini di età tra 12 e 23 mesi al momento della vaccinazione (studio MenACWY-TT-032)

Gruppo	Risposta a	Punto temporale (anno)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
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)
			49	73,5%	37,4	45	35,6%	5,2

		5		(58,9; 85,1)	(22,1; 63,2)		(21,9; 51,2)	(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)
	Vaccino 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)

La persistenza della immunogenicità è stata analizzata impiegando la coorte a 5 anni ATP. Un bias nella selezione, principalmente dovuto alla rivaccinazione di soggetti con titoli di MenCrSBA <8 e la loro esclusione dai successivi punti temporali di rivalutazione, può aver condotto ad una sovrastima dei titoli.

*L'esecuzione del test rSBA è stata effettuata presso i laboratori PHE nel Regno Unito.

** test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Persistenza della risposta immunitaria in bambini di età compresa tra 2-10 anni

Nello studio MenACWY-TT-088, la persistenza della risposta immune è stata valutata mediante rSBA e hSBA fino a 44 mesi dopo la vaccinazione in bambini di età 2-10 anni che avevano ricevuto un ciclo di vaccinazione primaria nello studio MenACWY-TT-081 (tabella 7).

Tabella 7: dati di persistenza a 44 mesi in bambini da 2 a 10 anni di età al momento della vaccinazione

Gruppo	Risposta a	Punto temporale (mesi)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
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)
	MenC-CRM vaccine	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)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP per la persistenza adattata a ciascun punto temporale.

*L'esecuzione del test rSBA è stata effettuata presso i laboratori PHE nel Regno Unito.

** test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Persistenza della risposta immunitaria in bambini di età compresa tra 6-10 anni

Nello studio MenACWY-TT-028, la persistenza della risposta immunitaria è stata valutata mediante hSBA 1 anno dopo la vaccinazione in bambini di età 6-10 anni vaccinati con un ciclo primario nello studio MenACWY-TT-027 (Tabella 8) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 8: dati 1 mese dopo la vaccinazione e dati di persistenza ad 1 anno (hSBA*) in bambini di età 6-10 anni

Gruppo	Risposta a	1 mese post-vaccinazione			Persistenza ad 1 anno		
		N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
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;178,4)	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)
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)

L'analisi per l'immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per la persistenza.

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Persistenza della risposta immunitaria negli adolescenti

Nello studio MenACWY-TT-043, la persistenza della risposta immunitaria è stata valutata due anni dopo la vaccinazione in adolescenti vaccinati con un ciclo primario nello studio MenACWY-TT-036 (Tabella 7). Vedere tabella 4 per i risultati primari in questo studio.

Tabella 9: dati di persistenza a 4 anni (rSBA*) in adolescenti con età compresa tra gli 11 e i 17 anni al momento della vaccinazione

Gruppo	Punto temporale (anno)	Nimenrix			vaccino ACWY-PS		
		N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	3	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	4	391	90,3% (86,9; 93,0)	387 (321; 466)	130	80,8% (72,9; 87,2)	174 (121; 251)
C	3	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	4	390	94,1% (91,3; 96,2)	378 (320; 448)	130	86,9% (79,9; 92,2)	364 (243; 546)
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)

	4	390	77,2% (72,7; 81,3)	210 (164; 269)	130	26,9% (19,5; 35,4)	11,7 (8,2; 16,8)
Y	3	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	4	389	89,5% (86,0; 92,3)	533 (430; 662)	130	48,5% (39,6; 57,4)	49,8 (30,7; 80,9)

L'analisi per l'immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per la persistenza.

*l'esecuzione del test rSBA è stata effettuata presso i laboratori GlaxoSmithKline

Persistenza della risposta immunitaria in adolescenti e adulti di età compresa tra 11-25 anni

Nello studio MenACWY-TT-059, la persistenza della risposta immunitaria era stata valutata mediante hSBA 1 e 3 anni dopo la vaccinazione in adolescenti e adulti di età 11-25 anni vaccinati con un primo ciclo nello studio MenACWY-TT-052 (Tabella 10) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 10: dati 1 mese dopo la vaccinazione e dati di persistenza a 3 anni (hSBA*) in adolescenti e adulti di età compresa 11-25 anni

Gruppo	Risposta a	Punto temporale	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	Nimenrix	Mese 1	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
		Anno 1	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
		Anno 3	316	37,3% (32,0; 42,9)	6,2 (5,2; 7,3)
C	Nimenrix	Mese 1	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
		Anno 1	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
		Anno 3	319	93,1% (89,7; 95,6)	119 (95,5; 149)
W-135	Nimenrix	Mese 1	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
		Anno 1	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
		Anno 3	323	95,4% (92,5; 97,4)	144 (125; 166)
Y	Nimenrix	Mese 1	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
		Anno 1	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
		Anno 3	321	96,0% (93,2; 97,8)	209 (180; 243)

L'analisi per l'immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per la persistenza adattata per ciascun punto temporale.

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline.

Memoria immunitaria

Nello studio MenACWY-TT-014, l'induzione della memoria immunitaria è stata valutata un mese dopo la somministrazione di un quinto della dose del vaccino ACWY-PS (10 µg di ogni polisaccaride) (dose challenge) a bambini nel terzo anno di vita vaccinati precedentemente con un ciclo primario nello studio MenACWY-TT-013 con Nimenrix o un vaccino autorizzato MenC-CRM all'età di 12-14 mesi.

Un mese dopo la dose challenge, le GMTs suscitate nei soggetti vaccinati con un ciclo primario di Nimenrix erano aumentate da 6,5 a 8 volte per i gruppi A, C, W-135 e Y e indicavano che Nimenrix induce una memoria immunitaria ai gruppi A, W-135 e Y. Le GMT rSBA-MenC misurate successivamente al challenge erano simili in entrambi i gruppi di studio, indicando che Nimenrix induce una memoria immunitaria verso il gruppo C analoga a quella indotta dal vaccino autorizzato MenC-CRM (Tabella 11).

Tabella 11: Risposta immunitaria (rSBA*) 1 mese dopo la vaccinazione challenge in soggetti vaccinati con un ciclo primario di Nimenrix o con un vaccino MenC-CRM all'età di 12-14 mesi

Gruppo	Risposta a	Pre-challenge		Post-challenge	
		N	GMT (95%IC)	N	GMT (95%IC)

A	Nimenrix	32	544 (325; 911)	25	3322 (2294; 4810)
C	Nimenrix	31	174 (105; 289)	32	5966 (4128; 8621)
	vaccino MenC-CRM	28	34,4 (15,8; 75,3)	30	5265 (3437; 8065)
W-135	Nimenrix	32	644 (394; 1052)	32	11058 (8587; 14240)
Y	Nimenrix	32	440 (274; 706)	32	5737 (4216; 7806)

L'analisi per l'immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per l'immunogenicità.

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Risposta al richiamo

Nello studio MenACWY-TT-048, è stata valutata una risposta al richiamo in bambini vaccinati ad un'età di 4 anni o inferiore (prima infanzia) nello studio MenACWY-TT-039 (Tabella 2). I bambini erano stati sottoposti alla vaccinazione primaria e sottoposti al richiamo con il medesimo vaccino, sia Nimenrix oppure un vaccino MenC-CRM. E' stato osservato un aumento consistente nelle GMTs rSBA e hSBA dalla situazione antecedente il richiamo ad un mese successivo alla dose di richiamo di Nimenrix (Tabella 12).

Tabella 12: Dati antecedenti alla dose di richiamo ed un mese dopo la dose di richiamo in bambini vaccinati 4 anni prima con Nimenrix oppure con vaccino MenC-CRM

Gruppo	Risposta a	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	Nimenrix	Prima del richiamo	212	74,5% (68,1; 80,2)	112 (80,3; 156)	187	28,9% (22,5; 35,9)	4,8 (3,9; 5,9)
		Post-richiamo	214	100% (98,3; 100)	7173 (6389; 8053)	202	99,5% (97,3; 100)	1343 (1119; 1612)
C	Nimenrix	Prima del richiamo	213	39,9% (33,3; 46,8)	12,1 (9,6; 15,2)	200	73,0% (66,3; 79,0)	31,2 (23,0; 42,2)
		Post-richiamo	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15831 (13626; 18394)
	MenC-CRM vaccine	Prima del richiamo	43	37,2% (23,0; 53,3)	14,3 (7,7; 26,5)	31	48,4% (30,2; 66,9)	11,9 (5,1; 27,6)
		Post-richiamo	43	100% (91,8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100% (89,4; 100)	8646 (5887; 12699)
W-135	Nimenrix	Prima del richiamo	213	48,8% (41,9; 55,7)	30,2 (21,9; 41,5)	158	81,6% (74,7; 87,3)	48,3 (36,5; 63,9)
		Post-richiamo	215	100% (98,3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	100% (98,1; 100)	14411 (12972; 16010)
Y	Nimenrix	Prima del richiamo	213	58,2% (51,3; 64,9)	37,3 (27,6; 50,4)	123	65,9% (56,8; 74,2)	30,2 (20,2; 45,0)
		Post-richiamo	215	100% (98,3; 100)	4585 (4129; 5092)	173	100% (97,9; 100)	6775 (5961; 7701)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP di richiamo per l'immunogenicità

*l'esecuzione del test rSBA è stata effettuata presso i laboratori PHE nel Regno Unito.

** test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Soggetti vaccinati precedentemente con un vaccino polisaccaridico semplice contro la *Neisseria meningitidis*

Nello studio MenACWY-TT-021 condotto in soggetti di età compresa tra i 4,5 e i 34 anni, l'immunogenicità di Nimenrix somministrato tra i 30 e i 42 mesi dopo la vaccinazione con un vaccino ACWY-PS era

comparabile all'immunogenicità di Nimenrix somministrato a soggetti di pari età che non erano stati vaccinati con alcun vaccino meningococcico nei 10 anni precedenti. Una risposta immunitaria (titoli rSBA ≥ 8) era stata osservata contro tutti i gruppi (A, C, W-135, Y) in tutti i soggetti indipendentemente dalla storia vaccinale meningococcica. Le GMTs rSBA erano significativamente inferiori in soggetti che avevano ricevuto una dose di vaccino ACWY-PS 30-42 mesi prima di Nimenrix (Tabella 13) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 13: Risposta immunitaria (rSBA*) 1 mese dopo la vaccinazione con Nimenrix in soggetti in base alla loro storia vaccinale meningococcica

Gruppo	Soggetti vaccinati con ACWY-PS da 30 a 42 mesi prima			Soggetti che non hanno ricevuto un vaccino meningococcico nei 10 anni precedenti		
	N	≥ 8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥ 8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	146	100% (97,5; 100)	6869 (6045; 7805)	69	100% (94,8; 100)	13015 (10722; 15798)
C	169	100% (97,8; 100)	1946 (1583; 2391)	75	100% (95,2; 100)	5495 (4266; 7076)
W-135	169	100% (97,8; 100)	4636 (3942; 5451)	75	100% (95,2; 100)	9078 (7088; 11627)
Y	169	100% (97,8; 100)	7800 (6683; 9104)	75	100% (95,2; 100)	13895 (11186; 17261)

L'analisi per l'immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per l'immunogenicità.

* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Nimenrix in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione delle malattie meningococciche causate dai gruppi di *Neisseria meningitidis* A, C, W-135 e Y (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tollerabilità locale, tossicità acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo e studi di fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Saccarosio
Trometamolo

Solvente:

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione:

Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere usato subito. Sebbene non sia raccomandato ritardare la somministrazione, è stata dimostrata la stabilità per 8 ore a 30°C dopo la ricostituzione. Se il vaccino ricostituito non viene utilizzato entro 8 ore, non deve essere somministrato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del prodotto medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in un flaconcino (vetro tipo I) con un tappo (gomma butile) e solvente in una fiala (vetro tipo I). Confezione da 1, 10 e 100.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la ricostituzione del vaccino con il solvente presentato nella fiala

Nimenrix deve essere ricostituito aggiungendo l'intero contenuto della fiala di solvente al flaconcino contenente la polvere.

1. Rompere la parte superiore della fiala, aspirare il solvente con una siringa e aggiungere il solvente alla polvere.
2. La miscela deve essere ben agitata affinché la polvere sia completamente disciolta nel solvente.

Il vaccino ricostituito è una soluzione limpida incolore.

Prima della somministrazione il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente per accertare l'assenza di particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Nel caso si verificasse uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.

Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere usato subito.

Un nuovo ago deve essere usato per somministrare il vaccino.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgium

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/767/005

EU/1/12/767/006

EU/1/12/767/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

89, rue de l'Institut

B-1330 Rixensart

Belgium

GlaxoSmithKline Biologicals Kft.

Homoki Nagy István utca 1.

2100 Gödöllő

Hungary

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Parc de la Noire Epine

20, rue Fleming

B-1300 Wavre

Belgium

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

89, rue de l'Institut

B-1330 Rixensart

Belgium

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• Rilascio ufficiale dei lotti

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Studio per valutare titoli anticorpali immediati e a lungo termine suscitati da una o due dosi di Nimenrix somministrate in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi in accordo al protocollo concordato con il CHMP.	CSR finale Settembre 2015

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco