

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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, anche compattata, 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 6 settimane di età 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.

Immunizzazione primaria

Neonati di età compresa tra 6 settimane e meno di 6 mesi: devono essere somministrate due dosi da 0,5 ml ciascuna a 2 mesi di distanza l'una dall'altra.

Neonati dai 6 mesi di età, bambini, adolescenti e adulti: deve essere somministrata una dose singola da 0,5 ml. Per alcuni soggetti può essere ritenuta appropriata un'ulteriore dose primaria di Nimenrix (vedere paragrafo 4.4).

Dosi di richiamo

Nei neonati di età compresa tra 6 settimane e meno di 12 mesi, dopo il completamento del ciclo di immunizzazione primaria, al raggiungimento dei 12 mesi di età deve essere somministrata una dose di richiamo ad almeno 2 mesi di distanza dall'ultima vaccinazione con Nimenrix (vedere paragrafo 5.1).

In soggetti di età pari o superiore a 12 mesi, precedentemente vaccinati, Nimenrix può essere somministrato come dose di richiamo se questi sono stati sottoposti a vaccinazione primaria con un vaccino meningococcico polisaccaridico semplice o coniugato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata solo per iniezione intramuscolare.

Nei neonati, il sito di iniezione consigliato è la parte anterolaterale della coscia. Nei soggetti a partire da 1 anno di età, il sito di iniezione consigliato è la parte anterolaterale della coscia o il muscolo deltoide (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.

Malattia intercorrente

La vaccinazione con Nimenrix deve essere posticipata in soggetti affetti da una grave malattia febbrile acuta. La presenza di una infezione minore, come un raffreddore, non deve far posticipare la vaccinazione.

Sincope

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.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

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.

Immunodeficienza

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

I soggetti con deficit del complemento ereditari (per esempio, deficit C5 o C3) e persone che ricevono trattamenti che inibiscono l'attivazione del complemento terminale (ad esempio, eculizumab)

presentano un rischio aumentato di malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* sierogruppo A, C, W-135 e Y, anche se sviluppano anticorpi dopo la vaccinazione con Nimenrix.

Protezione contro la malattia meningococcica

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 protettiva può non essere indotta in tutti i soggetti vaccinati.

Effetto di una precedente vaccinazione con un vaccino polisaccaridico meningococcico semplice

I soggetti vaccinati precedentemente con un vaccino polisaccaridico meningococcico semplice 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 siero, utilizzando complemento 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-tossoidi tetanico pre-vaccinazione

Sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità di Nimenrix quando è stato somministrato sequenzialmente o co-somministrato con un vaccino contenente tossoidi difterico e tetanico, pertosse acellulare, poliovirus inattivati (1, 2 e 3), antigene di superficie dell'epatite B e fosfato di poliribosil-ribosio di *Haemophilus influenzae* tipo b coniugato con tossoidi tetanico (DTaP-HBV-IPV/Hib) nel secondo anno di vita. La somministrazione di Nimenrix un mese dopo il vaccino DTaP-HBV-IPV/Hib è risultata, in una Media Geometrica dei Titoli rSBA verso i gruppi A, C, W-135 inferiore rispetto alla co-somministrazione (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Risposta immunitaria in neonati di età compresa tra 6 e meno di 12 mesi

Una dose singola somministrata a 6 mesi è stata associata a titoli di attività battericida sierica con complemento umano (hSBA), verso i gruppi W-135 e Y, inferiori rispetto a tre dosi somministrate a 2, 4 e 6 mesi (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Se si prevede che un neonato di età compresa tra 6 e meno di 12 mesi sia particolarmente a rischio di malattia meningococcica invasiva dovuta a esposizione ai gruppi W-135 e Y, si deve prendere in considerazione la somministrazione, dopo un intervallo di 2 mesi, di una seconda dose primaria di Nimenrix.

Risposte immunitarie in bambini di età compresa tra 12 e 14 mesi

I bambini di età compresa tra 12 e 14 mesi hanno presentato risposte rSBA ai gruppi A, C, W-135 e Y simili dopo un mese dalla somministrazione di una dose di Nimenrix o due dosi di Nimenrix somministrate a due mesi di distanza.

Una dose singola è stata associata a titoli di hSBA verso i gruppi W-135 e Y, inferiori rispetto a due dosi somministrate a due mesi di distanza. Risposte simili ai gruppi A e C sono state osservate dopo una o due dosi (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Se si prevede che un bambino sia particolarmente a rischio di malattia meningococcica invasiva dovuta a esposizione ai gruppi W-135 e Y, si deve prendere in considerazione la somministrazione, dopo un intervallo di 2 mesi, di una seconda dose. Per quanto riguarda la riduzione degli anticorpi anti-gruppo A o gruppo C dopo una prima dose di Nimenrix nei bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi, vedere di seguito Persistenza dei titoli sierici di anticorpi battericidi.

Persistenza dei titoli sierici di anticorpi battericidi

Dopo somministrazione di Nimenrix avviene un declino dei titoli sierici di anticorpi battericidi nei confronti del gruppo A quando viene utilizzato hSBA (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica del declino dei titoli anticorpali hSBA verso il gruppo A non è nota. Tuttavia, se si prevede che un soggetto possa essere a rischio di esposizione al gruppo A e ha ricevuto una dose di Nimenrix

approssimativamente più di un anno prima, si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di richiamo.

È stata osservata una diminuzione dei titoli anticorpali per i gruppi A, C, W-135 e Y 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 ad alto rischio di esposizione alla malattia meningococcica causata dai gruppi A, C, W-135 o Y (vedere paragrafo 5.1).

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nei neonati, Nimenrix può essere somministrato contemporaneamente con vaccini DTaP-HBV-IPV/Hib combinati e con il vaccino pneumococcico coniugato 10-valente.

A partire dal primo anno di vita, 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.

Nel secondo anno di vita, Nimenrix può anche essere somministrato contemporaneamente con vaccini combinati per difterite – tetano – pertosse acellulare (DTaP), compresi vaccini DTaP combinati con epatite B, poliovirus inattivato o *Haemophilus influenzae* tipo b (HBV, IPV o Hib), come il vaccino DTaP-HBV-IPV/Hib, e con il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente.

Negli individui di età compresa tra 9 e 25 anni, Nimenrix può essere somministrato in concomitanza con il vaccino bivalente [Tipo 16 e 18] contro il Papilloma Virus Umano (HPV2).

Quando possibile, Nimenrix e un vaccino contenente TT, quale il vaccino DTaP-HBV-IPV/Hib, devono essere co-somministrati oppure Nimenrix deve essere somministrato almeno un mese prima del vaccino contenente TT.

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 valutati con il test degli opsonofagociti (OPA) inferiori per un sierotipo pneumococcico (18C coniugato alla proteina vettore del tossoide tetanico).

La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Non vi era impatto della co-somministrazione sulle risposte immunitarie agli altri nove sierotipi pneumococcici.

Il mese successivo alla somministrazione concomitante con un vaccino combinato assorbito (dTpa) tossoide difterico ridotto, tossoide tetanico e pertosse acellulare in soggetti di età compresa tra 9 e 25 anni, sono stati osservati GMC inferiori per ciascun antigene della pertosse (tossoidi pertussico [TP], emoagglutinina filamentosa [FHA] e pertactina [PRN]). Oltre il 98% dei soggetti manifestava concentrazioni di anti-PT, anti-FHA o anti-PRN superiori alle soglie del saggio. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. La somministrazione concomitante non ha mostrato effetti sulla risposte immunitarie a Nimenrix o agli antigeni tetano o difterite inclusi nel dTpa.

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 stiano ricevendo un trattamento immunosoppressivo, possa non essere indotta una adeguata risposta immunitaria.

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 embrio/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

I dati di sicurezza di Nimenrix presentati nella tabella seguente si basano su due studi clinici:

- Un'analisi aggregata dei dati di 9.621 soggetti a cui è stata somministrata una singola dose di Nimenrix, che comprendevano 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).
- Dati di uno studio su neonati da 6 a 12 settimane di vita al momento della prima dose (Studio MenACWY-TT-083), in cui 1.052 soggetti hanno ricevuto almeno una dose di una serie primaria di 2 o 3 dosi di Nimenrix e 1.008 hanno ricevuto una dose di richiamo a circa 12 mesi di età.

Inoltre, i dati di sicurezza sono stati valutati in uno studio separato in cui è stata somministrata una dose singola di Nimenrix a 274 soggetti di età pari o superiore a 56 anni.

Reazioni avverse locali e generali

Nei gruppi di età compresa tra 6 e 12 settimane e tra 12 e 14 mesi che hanno ricevuto 2 dosi di Nimenrix a distanza di 2 mesi, la prima e la seconda dose erano associate a reattogenicità locale e sistemica simili.

Il profilo delle reazioni avverse locali e sistemiche di una dose di richiamo di Nimenrix somministrata a soggetti di età compresa tra 12 mesi e 30 anni dopo la vaccinazione primaria con Nimenrix o altri vaccini meningococcici polisaccaridici semplici o coniugati era simile al profilo delle reazioni avverse locali e generali osservato dopo la vaccinazione primaria con Nimenrix, ad eccezione dei sintomi gastrointestinali (inclusi diarrea, vomito e nausea), che sono risultati molto comuni tra soggetti di età superiore a 6 anni.

Tabella delle reazioni avverse

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: ($< 1/10.000$)

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse riportate dagli studi in soggetti di età compresa tra 6 settimane e 55 anni e dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse riportate nei soggetti di età > 55 anni sono risultate simili a quelle osservate negli adulti più giovani.

Tabella 1: Tabella riepilogativa delle reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
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	Diarrea Vomito Nausea*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Prurito Eruzione cutanea**
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Mialgia Dolore a un arto

Tabella 1: Tabella riepilogativa delle reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Febbre Tumefazione in sede di iniezione Dolore in sede di iniezione Arrossamento in sede di iniezione Stanchezza
	Comune	Ematoma in sede di iniezione*
	Non comune	Malessere Indurimento in sede di iniezione Prurito in sede di iniezione Calore in sede di iniezione Anestesia in sede di iniezione
	Non nota***	Gonfiore esteso dell'arto sede di iniezione, frequentemente associato ad eritema, che coinvolge talvolta l'articolazione adiacente o gonfiore dell'intero arto sede di iniezione

*Nausea ed ematoma nel sito dell'iniezione si sono verificati, nei neonati, con una frequenza "Non comune"

**Eruzione cutanea si è verificata, nei neonati con una frequenza "Comune"

***ADR identificate successivamente alla immissione in commercio

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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 di *Neisseria meningitidis* quando misurati mediante test che utilizzano rSBA o hSBA.

Immunogenicità nei neonati

Sono stati condotti due studi clinici nei neonati, MenACWY-TT-083 e MenACWY-TT-087.

Nello studio MenACWY-TT-083, la prima dose è stata somministrata da 6 a 12 settimane di vita, la seconda dose è stata somministrata dopo un intervallo di 2 mesi e una terza dose (di richiamo) è stata

somministrata a circa 12 mesi. I vaccini DTaP-HBV-IPV/Hib e pneumococcico 10-valente sono stati co-somministrati. Nimenrix ha suscitato una risposta anticorpale battericida contro i quattro gruppi meningococcici. La risposta contro il gruppo C era non inferiore a quella suscitata da vaccini autorizzati MenC-CRM e MenC-TT in termini di percentuali con titoli rSBA ≥ 8 un mese dopo la seconda dose. Vedere la Tabella 2.

Tabella 2: Risposte anticorpali battericide (rSBA* e hSBA**) in neonati dopo due dosi somministrate a 2 mesi di distanza e dopo una dose di richiamo a 12 mesi di età (Studio MenACWY-TT-083)								
Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino		rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥ 8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Nimenrix	Dopo la 2° dose ⁽¹⁾	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Dopo la dose di richiamo ⁽¹⁾	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4; 100)	1007 (836; 1214)
C	Nimenrix	Dopo la 2° dose ⁽¹⁾	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		Dopo la dose di richiamo ⁽¹⁾	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	Vaccino MenC-CRM	Dopo la 2° dose ⁽¹⁾	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Dopo la dose di richiamo ⁽¹⁾	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	Vaccino MenC-TT	Dopo la 2° dose ⁽¹⁾	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Dopo la dose di richiamo ⁽¹⁾	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	Nimenrix	Dopo la 2° dose ⁽¹⁾	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Dopo la dose di richiamo ⁽¹⁾	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)
Y	Nimenrix	Dopo la 2° dose ⁽¹⁾	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Dopo la dose di richiamo ⁽¹⁾	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta sulla coorte primaria secondo il protocollo (ATP) per l'immunogenicità.

*Test rSBA eseguiti presso i laboratori Public Health England (PHE) nel Regno Unito

**hSBA analizzato presso i laboratori GSK

⁽¹⁾ prelievo di sangue eseguito da 21 a 48 giorni dopo la vaccinazione

I dati ottenuti dallo studio MenACWY-TT-083 supportano l'estrapolazione dei dati di immunogenicità e della posologia per i neonati di età compresa tra 12 settimane e meno di 6 mesi.

Nello studio MenACWY-TT-087, i neonati hanno ricevuto una dose primaria singola a 6 mesi di età, seguita da una dose di richiamo a 15-18 mesi (i vaccini DTaP-IPV/Hib e pneumococcico 10-valente coniugato sono stati co-somministrati in entrambe le occasioni di vaccinazione), oppure tre dosi primarie a 2, 4 e 6 mesi di età, seguite da una dose di richiamo a 15-18 mesi. Una dose primaria singola somministrata a 6 mesi di età, ha provocato risposte rSBA robuste ai gruppi A, C, W-135 e Y, come evidenziato dalla percentuale di soggetti con titoli rSBA ≥ 8 , comparabili con le risposte ottenute dopo l'ultima dose di una serie di tre dosi primarie. Una dose di richiamo ha prodotto risposte robuste, comparabili tra i due gruppi di dosaggio, contro tutti e quattro i gruppi meningococcici.

Nella Tabella 3 sono presentate le risposte anticorpali battericide in neonati di 6 mesi di età misurate un mese dopo una singola dose primaria, prima di una dose di richiamo e un mese dopo una dose di richiamo.

Tabella 3: Risposte anticorpali battericide (rSBA* e hSBA**) nei neonati dopo una dose a 6 mesi di età e una dose di richiamo a 15-18 mesi (studio MenACWY-TT-087)							
Gruppo meningococcico		rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥ 8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Dopo la 1° dose ⁽¹⁾	163	98,80% (95,6; 99,9)	1332,9 (1035,2; 1716,2)	59	98,30% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Prima della dose di richiamo	131	81,70% (74; 87,9)	125,3 (84,4; 186,1)	71	66,20% (54; 77)	21 (14; 32)
	Dopo la dose di richiamo ⁽¹⁾	139	99,30% (96,1; 100)	2762,3 (2310,3; 3302,8)	83	100% (95,7; 100)	1416 (1140; 1758)
C	Dopo la 1° dose ⁽¹⁾	163	99,40% (96,6; 100)	591,6 (482,3; 725,8)	66	100% (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Prima della dose di richiamo	131	65,60% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,20% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Dopo la dose di richiamo ⁽¹⁾	139	99,30% (96,1; 100)	2525,2 (2102,1; 3033,3)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)

Tabella 3: Risposte anticorpali battericide (rSBA* e hSBA**) nei neonati dopo una dose a 6 mesi di età e una dose di richiamo a 15-18 mesi (studio MenACWY-TT-087)							
Gruppo meningococcico		rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥ 8 (95% IC)	GMT (95% IC)
W	Dopo la 1° dose ⁽¹⁾	163	93,90% (89; 97)	1255,9 (917; 1720)	47	87,20% (74,3; 95,2)	137 (78; 238)
	Prima della dose di richiamo	131	77,90% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Dopo la dose di richiamo ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	3144,7 (2636,9; 3750,4)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Dopo la 1° dose ⁽¹⁾	163	98,80% (95,6; 99,9)	1469,9 (1186,5; 1821)	52	92,30% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Prima della dose di richiamo	131	88,50% (81,8; 93,4)	106,4 (76,4; 148,1)	61	98,40% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Dopo la dose di richiamo ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	2748,6 (2301,4; 3282,6)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta sulla coorte primaria secondo il protocollo (ATP) per l'immunogenicità.

* Test rSBA eseguiti presso i laboratori Public Health England (PHE) nel Regno Unito

** hSBA analizzato presso Neomed, Laval, Canada

⁽¹⁾ prelievo di sangue eseguito 1 mese dopo la vaccinazione

L'attività battericida del siero è stata inoltre misurata utilizzando hSBA come obiettivo secondario (*secondary endpoint*). Sebbene le risposte ai gruppi A e C osservate nei due schemi di dosaggio siano simili, una dose primaria singola somministrata ai neonati a 6 mesi di età è stata associata a risposte inferiori di hSBA verso i gruppi W-135 e Y, come evidenziato dalla percentuale di soggetti con titoli hSBA ≥ 8 [rispettivamente, 87,2% (95% IC: 74,3; 95,2) e 92,3% (95% IC: 81,5; 97,9)], rispetto a tre dosi primarie somministrate a 2, 4 e 6 mesi di età [rispettivamente, 100% (95% IC: 96,6; 100) e 100% (95% IC: 97,1; 100),] (vedere paragrafo 4.4). Dopo una dose di richiamo, i titoli hSBA di tutti e quattro i sierogruppi erano comparabili tra i due schemi di dosaggio.

Immunogenicità in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi

Negli studi clinici MenACWY-TT-039 e MenACWY-TT-040, una singola dose di Nimenrix ha suscitato risposte rSBA contro i quattro gruppi di meningococchi, con una risposta contro il gruppo C che è risultata simile a quella suscitata dal vaccino autorizzato MenC-CRM in termini di percentuale con titoli rSBA ≥ 8 (Tabella 4).

Tabella 4: Risposte anticorpali battericide (rSBA*) in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	Studio MenACWY-TT-039 (1)			Studio MenACWY-TT-040 (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 di immunogenicità è stata condotta sulle coorti ATP per l'immunogenicità.⁽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 hSBA quale endpoint secondario (Tabella 5).

Tabella 5: Risposte anticorpali battericide (hSBA*) in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	N	Studio MenACWY-TT-039 (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 di 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 GSK

Nello studio MenACWY-TT-104, la risposta immunitaria in seguito a una o due dosi di Nimenrix somministrate a 2 mesi di distanza è stata valutata un mese dopo l'ultima vaccinazione. Nimenrix ha suscitato risposte battericide contro tutti e quattro i gruppi, che erano simili in termini di % con titoli rSBA ≥ 8 e GMT dopo una o due dosi (Tabella 6).

Tabella 6: Risposte anticorpali battericide (rSBA)* in bambini di età compresa tra 12 e 14 mesi

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	Tempo	Studio MenACWY-TT-104		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Nimenrix 1 dose	Dopo la 1° dose	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118, 1847)
	Nimenrix 2 dosi	Dopo la 1° dose	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970, 1675)
		Dopo la 2° dose	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922, 1501)
C	Nimenrix 1 dose	Dopo la 1° dose	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346, 592)
	Nimenrix 2 dosi	Dopo la 1° dose	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281, 485)
		Dopo la 2° dose	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522, 783)
W-135	Nimenrix 1 dose	Dopo la 1° dose	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601, 2808)
	Nimenrix 2 dosi	Dopo la 1° dose	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511, 2728)
		Dopo la 2° dose	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914, 4283)
Y	Nimenrix 1 dose	Dopo la 1° dose	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705, 1285)
	Nimenrix 2 dosi	Dopo la 1° dose	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692, 1258)
		Dopo la 2° dose	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944, 1360)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte secondo il protocollo (ATP) per l'immunogenicità.

⁽¹⁾ Prelievo di sangue eseguito 21 – 48 giorni dopo la vaccinazione

* test eseguito presso laboratori Public Health England

Nello studio MenACWY-TT-104, l'attività battericida sierica è stata misurata usando anche hSBA come endpoint secondario. Nimenrix ha suscitato risposte battericide contro i gruppi W-135 e Y superiori in termini di % con titoli hSBA ≥ 8 quando sono state somministrate due dosi rispetto a una sola. Risposte simili in termini di % con titoli hSBA ≥ 8 sono state osservate con i gruppi A e C (Tabella 7).

Tabella 7: Risposte anticorpali battericide (hSBA)* in bambini di età compresa tra 12 e 14 mesi

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

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte secondo il protocollo (ATP) per l'immunogenicità.

⁽¹⁾ Prelievo di sangue eseguito 21 – 48 giorni dopo la vaccinazione

* test eseguito presso laboratori GSK

La persistenza della risposta immunitaria è stata valutata, mediante rSBA e hSBA, fino a 5 anni in bambini inizialmente vaccinati nello studio MenACWY-TT-027 (Tabella 8).

Tabella 8: dati di persistenza a 5 anni in bambini di età tra 12 e 23 mesi al momento della vaccinazione (studio MenACWY-TT-032; estensione dello studio 027)

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	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 ATP a 5 anni. Un bias nella selezione, principalmente dovuto alla rivaccinazione di soggetti del gruppo C con titoli di rSBA <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 GSK

Immunogenicità in bambini con età compresa tra 2 e 10 anni

Nello studio MenACWY-TT-081, Nimenrix ha dimostrato di essere non inferiore ad un altro vaccino autorizzato MenC-CRM in termini di risposta vaccinale al gruppo 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)] rispetto al vaccino MenC-CRM [5292 (95% IC: 3815; 7340)].

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 9).

Tabella 9: Risposte anticorpali battericide (rSBA*) a Nimenrix e il vaccino ACWY-PS in bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, 1 mese dopo la vaccinazione (studio MenACWY-TT-038)

Gruppo meningococcico	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 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, titolo rSBA pre-vaccinazione ≥ 8).

* test eseguito presso laboratori GSK

La persistenza della risposta immune è stata valutata in bambini inizialmente vaccinati nello studio MenACWY-TT-081 (tabella 10).

Tabella 10: dati di persistenza a 44 mesi in bambini di età compresa tra 2 e 10 anni al momento della vaccinazione (Studio MenACWY-TT-088; estensione dello studio 081)

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	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 su una 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 GSK

La persistenza della risposta immunitaria è stata valutata mediante hSBA 1 anno dopo la vaccinazione in bambini di età compresa tra 6 e 10 anni, inizialmente vaccinati nello studio MenACWY-TT-027 (Tabella 11) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 11: dati 1 mese dopo la vaccinazione e dati di persistenza ad 1 anno (hSBA*) in bambini di età compresa tra 6 e 10 anni

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	1 mese post-vaccinazione (studio MenACWY-TT-027)			Persistenza ad 1 anno (studio MenACWY-TT-028)		
		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 di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per la persistenza.

* test eseguito presso laboratori GSK

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.

Nimenrix ha dimostrato di essere immunologicamente non inferiore al vaccino ACWY-PS in termini di risposta vaccinale come sopra definita (Tabella 12).

Tabella 12: 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 ≥ 18 anni, 1 mese dopo la vaccinazione

Studio (Intervallo d'età)	Gruppo meningococcico	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 GSK

La persistenza della risposta immunitaria è stata valutata fino a 5 anni dopo la vaccinazione in adolescenti vaccinati con un ciclo primario nello studio MenACWY-TT-036 (Tabella 13).

Tabella 13: dati di persistenza a 5 anni (rSBA*) in adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni al momento della vaccinazione

Gruppo meningococcico	Punto temporale (anni)	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)
	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)

Gruppo meningococcico	Punto temporale (anni)	Nimenrix			vaccino ACWY-PS		
		N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
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)

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

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

La persistenza della risposta immunitaria è stata valutata mediante hSBA fino a 5 anni dopo la vaccinazione in adolescenti e adulti inizialmente vaccinati nello studio MenACWY-TT-052 (Tabella 14) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 14: dati 1 mese dopo la vaccinazione (studio MenACWY-TT-052) e dati di persistenza a 5 anni (studio MenACWY-TT-059) (hSBA*) in adolescenti e adulti di età compresa tra 11 e 25 anni

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	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 5	141	48,9 % (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
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 5	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
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 5	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
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 5	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

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

* test eseguito presso laboratori GSK

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 ≥ 128 (misurata nei laboratori GSK) prima della vaccinazione, variava dal 45% (gruppo C) al 62% (gruppo Y). Complessivamente, un mese dopo la vaccinazione, la percentuale dei vaccinati con titoli rSBA ≥ 128 variava dal 93% (gruppo C) al 97% (gruppo Y). Nel sottogruppo di età > 65 anni, la percentuale di vaccinati con titoli rSBA ≥ 128 un mese dopo la vaccinazione variava dal 90% (gruppo A) al 97% (gruppo Y).

Risposta al richiamo per soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino meningococcico coniugato contro Neisseria meningitidis

La vaccinazione di richiamo con Nimenrix in soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino meningococcico coniugato monovalente (MenC-CRM) o quadrivalente (MenACWY-TT) è stata studiata in soggetti a partire dai 12 mesi di età in poi, che hanno ricevuto una dose di richiamo. Sono state osservate robuste risposte anamnestiche agli antigeni nel vaccino somministrato.

Risposta a Nimenrix in soggetti vaccinati precedentemente con un vaccino polisaccaridico semplice contro *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, tuttavia il 100% dei soggetti ha raggiunto titoli rSBA ≥ 8 per tutti e quattro i gruppi meningococcici (A, C, W-135, Y) (vedere paragrafo 4.4).

Bambini (2-17 anni) con asplenia anatomica o funzionale

Lo studio MenACWY-TT-084 ha confrontato le risposte immunitarie con due dosi di Nimenrix somministrate a due mesi di distanza tra 43 soggetti di 2-17 anni con asplenia anatomica o funzionale e 43 soggetti di pari età con funzione splenica normale. Un mese dopo la prima dose di vaccino e un mese dopo la seconda dose, percentuali simili di soggetti nei due gruppi avevano titoli rSBA $\geq 1:8$ e $\geq 1:128$ e titoli hSBA $\geq 1:4$ e $\geq 1:8$.

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

4 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.

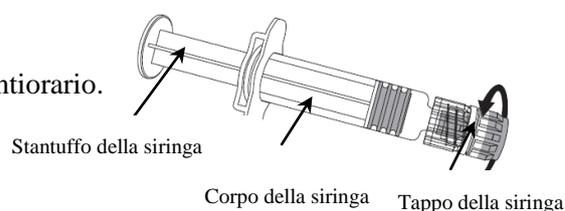
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

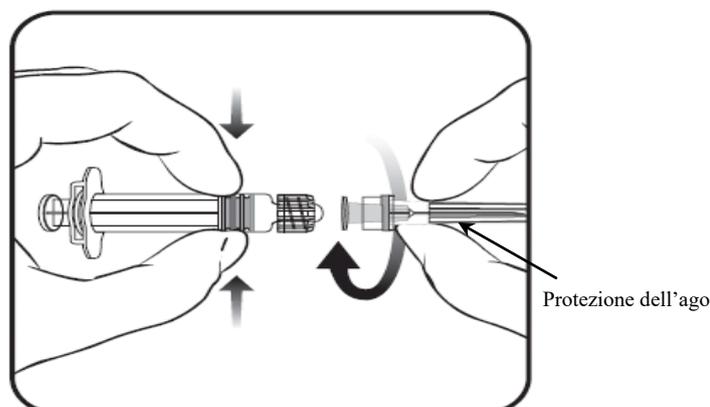
Nimenrix deve essere ricostituito aggiungendo l'intero contenuto della siringa preriempita di solvente al flaconcino contenente la polvere.

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 avvitamento.

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

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

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
Data dell'ultimo rinnovo: 16 Febbraio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 febbraio 2019

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