

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 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 come dose di richiamo nei soggetti che sono stati precedentemente vaccinati con un comune vaccino meningococcico polisaccaridico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Non è stata ancora stabilita la necessità di una dose di richiamo in soggetti vaccinati con un ciclo primario di Nimenrix (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.

Popolazione anziana

Non ci sono dati disponibili in individui con età superiore a 55 anni.

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 medico e supervisione 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 a soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione poiché 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 del complemento terminale 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 mostravano 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 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 contro MenA

Studi con Nimenrix hanno dimostrato un rapido declino (come misurato al 12° mese post-dose in avanti) dei titoli anticorpali siero battericidi contro MenA quando nei test vengono utilizzati complementi umani (hSBA) (vedere paragrafo 5.1).

La rilevanza clinica del rapido declino dei titoli anticorpali hSBA-MenA non è nota. Tuttavia, se si prevede che un soggetto possa essere a rischio di esposizione di MenA e ha ricevuto una prima dose di Nimenrix circa più di un anno prima, si può prendere in considerazione la somministrazione di una seconda dose. I dati disponibili indicano che una seconda dose indurrà una risposta immunitaria anamnesticca a tutti e quattro i tipi meningococcici contenuti nel vaccino. Ad ora sono disponibili dati molto limitati sulla sicurezza di una seconda dose.

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 combinazioni 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 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 valutati 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.

Come con altri vaccini, può non essere indotta una risposta adeguata in quei pazienti che stanno ricevendo un trattamento immunosoppressivo.

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 congiunta di 8.108 soggetti che sono stati vaccinati con una dose di Nimenrix negli studi clinici. Questa analisi congiunta include dati per 2.237 bambini (dai 12 ai 23 mesi), 1.809 bambini (dai 2 ai 10 anni), 2.011 adolescenti (dagli 11 ai 17 anni) e 2.051 adulti (≥ 18 anni).

In tutti i gruppi d'età le reazioni avverse locali maggiormente riportate dopo la vaccinazione erano dolore (dal 24,1% al 39,9%), rossore (dal 14,3% al 33,0%) e gonfiore (dal 11,2% al 17,9%).

Nei gruppi di età 12-23 mesi e 2-5 anni, le reazioni avverse generali riportate più frequentemente dopo la vaccinazione erano irritabilità (36,2% e 7,5% rispettivamente), sonnolenza (27,8% e 8,8% rispettivamente),

perdita di appetito (20,7% e 6,3% rispettivamente) e febbre (17,6% e 6,5% rispettivamente).

Nei gruppi di età 6-10, 11-17 e ≥ 18 anni, le reazioni avverse generali riportate più frequentemente dopo la vaccinazione erano cefalea (13,3%, 16,1% e 17,6% rispettivamente), affaticamento (13,8%, 16,3% e 16,4% rispettivamente), sintomi gastrointestinali (7,5%, 6,4% e 6,3% rispettivamente) e febbre (7,5%, 4,1% e 4,0% rispettivamente).

Reazioni avverse elencate in formato tabella

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici inclusi nella analisi di sicurezza congiunta sono presentati nella tabella seguente.

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	Eventi avversi
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, vertigini
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)

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

Il programma clinico di Nimenrix includeva 17 studi clinici condotti in 17 paesi in tutto il mondo. L'efficacia del vaccino era dedotta dalla dimostrazione della non inferiorità immunologica (basata principalmente sul confronto tra proporzioni con titoli rSBA almeno 1:8) 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)	2205,0 (2007,8; 2421,6)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3169,9 (2577,2; 3898,8)
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	477,6 (437,3; 521,6)	183	97,3% (93,7; 99,1)	828,7 (672,4; 1021,4)
	Vaccino MenC-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212,3 (170,0; 265,2)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691,4 (520,8; 917,9)
W-135	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2681,7 (2453,1; 2931,6)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022,3 (3269,2; 4948,8)
Y	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2729,4 (2472,7; 3012,8)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3167,7 (2521,9; 3978,9)

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

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)	196,0 (175,4; 219,0)
	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

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 meningococcici 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 [2794,8 (95% IC: 2393,5; 3263,3)] verso il vaccino MenC-CRM [5291,6 (95% IC: 3814,6; 7340,5)].

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	638	88,6% (85,8; 90,9)	6309,7 (5979,0; 6658,8)	206	65,5% (58,6; 72,0)	2309,4 (2055,8; 2594,3)
C	732	95,9% (94,2; 97,2)	4983,6 (4514,1; 5502,0)	251	89,6% (85,2; 93,1)	1386,8 (1108,9; 1734,4)
W-135	738	97,4% (96,0; 98,4)	11569,8 (10910,7; 12268,7)	252	82,5% (77,3; 87,0)	2150,6 (1823,9; 2535,8)
Y	771	92,5% (90,4; 94,2)	10886,6 (10310,7; 11494,5)	258	68,6% (62,6; 74,2)	2544,7 (2178,2; 2972,9)

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

RV: risposta vaccinale

Immunogenicità in adolescenti con età compresa tra gli 11 e i 17 anni e adulti con età \geq 18 anni

In due studi clinici condotti in adolescenti con età compresa tra gli 11 e i 17 anni d'età (studio MenACWY-TT-036) e in adulti con età compresa tra i 18 e i 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 gli 11 e i 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	615	85,4% (82,3; 88,1)	6106,8 (5739,5; 6497,6)	215	79,5% (73,5; 84,7)	3203,0 (2854,1; 3594,6)
	C	719	97,1% (95,6; 98,2)	12645,5 (11531,8; 13866,7)	237	96,6% (93,5; 98,5)	8271,6 (6937,3; 9862,4)
	W-135	717	96,5% (94,9; 97,7)	8390,1 (7777,8; 9050,7)	242	88,0% (83,2; 91,8)	2679,3 (2363,7; 3037,2)
	Y	737	93,1% (91,0; 94,8)	13865,2 (12968,1; 14824,4)	246	78,0% (72,3; 83,1)	5245,3 (4644,2; 5924,1)
Studio MenACWY- TT-035 (18-55 anni)	A	743	80,1% (77,0; 82,9)	3624,7 (3371,7; 3896,8)	252	69,8% (63,8; 75,4)	2127,2 (1909,2; 2370,1)
	C	849	91,5% (89,4; 93,3)	8865,9 (8011,0; 9812,0)	288	92,0% (88,3; 94,9)	7371,2 (6297,4; 8628,2)
	W-135	860	90,2% (88,1; 92,1)	5136,2 (4698,8; 5614,3)	283	85,5% (80,9; 89,4)	2461,3 (2081,0; 2911,0)
	Y	862	87,0% (84,6; 89,2)	7710,7 (7100,1; 8373,8)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314,3 (3782,1; 4921,5)

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

RV: risposta vaccinale

Persistenza della risposta immunitaria

La persistenza della risposta immunitaria suscitata da Nimenrix è stata valutata da 12 a 42 mesi dopo la vaccinazione in soggetti con età compresa tra 12 mesi e 55 anni.

In tutti i gruppi d'età, le GMT rSBA osservate al momento temporale di verifica della persistenza era superiore rispetto al periodo precedente la vaccinazione per tutti e quattro i gruppi.

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

Nello studio MenACWY-TT-048, la persistenza della risposta immunitaria era stata valutata mediante rSBA e hSBA 2 anni dopo la vaccinazione in bambini vaccinati con un ciclo primario nello studio MenACWY-TT-039 (Tabella 5). 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 2 anni in bambini di età tra i 12 e i 23 mesi al momento della vaccinazione

Gruppo	Risposta a	rSBA			hSBA		
		N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	Nimenrix	181	97,8% (94,4; 99,4)	420,3 (356,1; 495,9)	183	23,0% (17,1; 29,7)	3,8 (3,2; 4,5)
C	Nimenrix	186	88,2% (82,6; 92,4)	98,1 (77,7; 123,8)	175	86,9% (80,9; 91,5)	50,2 (38,7; 65,1)
	vaccino MenC- CRM	29	69,0% (49,2; 84,7)	53,5 (25,5; 112,0)	19	52,6% (28,9; 75,6)	10,4 (4,4; 22,8)
W-135	Nimenrix	188	98,9% (96,2; 99,9)	369,9 (342,0; 460,5)	180	91,1% (86,0; 94,8)	77,7 (61,8; 97,6)
Y	Nimenrix	188	97,9% (94,6; 99,4)	396,6 (324,0; 485,5)	154	87,0% (80,7; 91,9)	58,1 (44,5; 75,8)

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

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 6) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 6: dati 1 mese dopo la vaccinazione e dati di persistenza ad 1 anno 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)	155,8 (99,3;244,3)	105	95,2% (89,2;98,4)	129,5 (95,4;175,9)
	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)	133,5 (99,9;178,4)	103	100% (96,5;100)	256,7 (218,2;301,9)
	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;145,1)	106	99,1% (94,9;100)	265,0 (213,0;329,6)
	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.

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 7: dati di persistenza a 2 anni (rSBA) in adolescenti con età compresa tra gli 11 e i 17 anni al momento della vaccinazione

Gruppo	Nimenrix			vaccino ACWY-PS		
	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	445	99,8% (98,8; 100)	1517,4 (1399,7; 1645,1)	144	100% (97,5; 100)	810,6 (695,9; 944,3)
C	447	99,3% (98,1; 99,9)	1121,9 (996,9; 1262,6)	145	98,6% (95,1; 99,8)	1499,0 (1119,6; 2006,8)
W-135	447	99,6% (98,4; 99,9)	2070,6 (1869,6; 2293,0)	143	95,1% (90,2; 98,0)	442,6 (341,8; 573,0)
Y	447	100% (99,2; 100)	3715,9 (3409,3; 4049,9)	142	97,2% (92,9; 99,2)	1090,3 (857,7; 1386,1)

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

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 anno dopo la vaccinazione in adolescenti e adulti di età 11-25 anni vaccinati con un primo ciclo nello studio MenACWY-TT-052 (Tabella 8) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 8: dati 1 mese dopo la vaccinazione e dati di persistenza ad 1 anno in adolescenti e adulti di età compresa 11-25 anni

Gruppo	1 mese post-vaccinazione			persistenza ad 1 anno		
	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)	N	≥8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
C	359	96,1% (93,5; 97,9)	532,0 (423,8; 667,8)	336	94,9% (92,0; 97,0)	172,0 (142,5; 207,4)
W-135	334	91,0% (87,4; 93,9)	116,8 (96,8; 141,0)	327	98,5% (96,5; 99,5)	197,5 (173,0; 225,5)
Y	364	95,1% (92,3; 97,0)	246,0 (207,7; 291,4)	356	97,8% (95,6; 99,0)	271,8 (237,5; 311,2)

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

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 9).

Tabella 9: 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	544,0 (325,0; 910,7)	25	3321,9 (2294,2; 4810,0)
C	Nimenrix	31	174,0 (104,8; 288,9)	32	5965,7 (4128,4; 8620,7)
	vaccino MenC-CRM	28	34,4 (15,8; 75,3)	30	5265,2 (3437,3; 8065,1)
W-135	Nimenrix	32	643,8 (394,1; 1051,8)	32	11058,1 (8587,2; 14239,9)
Y	Nimenrix	32	439,8 (274,0; 705,9)	32	5736,6 (4215,9; 7806,0)

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

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 10) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 10: 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)	6868,8 (6044,9; 7805,0)	69	100% (94,8; 100)	13014,9 (10722,2; 15798,0)
C	169	100% (97,8; 100)	1945,8 (1583,3; 2391,1)	75	100% (95,2; 100)	5494,6 (4266,3; 7076,5)
W-135	169	100% (97,8; 100)	4635,7 (3942,5; 5450,7)	75	100% (95,2; 100)	9078,0 (7087,7; 11627,1)
Y	169	100% (97,8; 100)	7799,9 (6682,8; 9103,6)	75	100% (95,2; 100)	13895,5 (11186,2; 17260,9)

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

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 immediatamente. Tuttavia, è stata dimostrata una stabilità chimica e fisica durante l'uso di 24 ore a 30°C.

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.

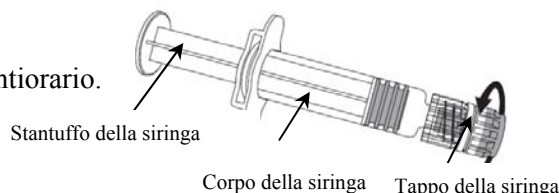
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

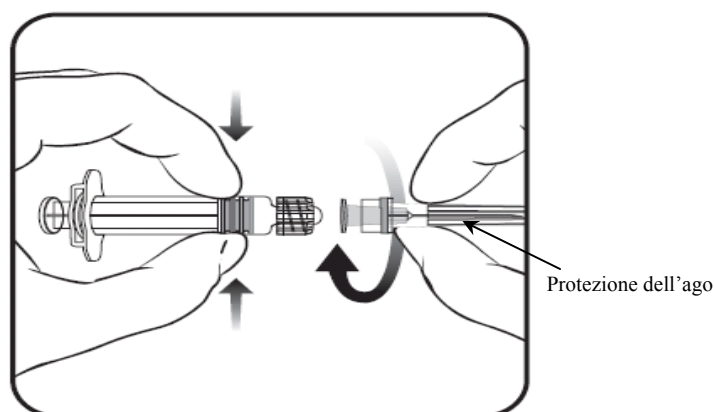
Nimenrix deve essere ricostituito aggiungendo l'intero contenuto della siringa preriempita di solvente al flaconcino contenente la polvere.

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 immediatamente.

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: 20/04/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

20 aprile 2012

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