

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ 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 <sup>1</sup> del gruppo A     | 5 microgrammi  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride <sup>1</sup> del gruppo C     | 5 microgrammi  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride <sup>1</sup> del gruppo W-135 | 5 microgrammi  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride <sup>1</sup> del gruppo Y     | 5 microgrammi  |
| <sup>1</sup> 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 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.

Per l'immunizzazione si impiega una dose singola da 0,5 ml di vaccino ricostituito.

Nimenrix può essere somministrato come dose di richiamo in soggetti precedentemente sottoposti a vaccinazione primaria con Nimenrix o con altri vaccini meningococcici polisaccaridici semplici o coniugati (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Per alcuni soggetti può essere ritenuta appropriata una seconda dose di Nimenrix (vedere paragrafo 4.4).

## *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.

### 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, non possa essere 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 deficit della via terminale del complemento e asplenia anatomica o funzionale. In questi individui, può non essere indotta una risposta immunitaria adeguata.

#### 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 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 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-tossoide tetanico 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 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.

#### *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 attività battericida sierica con complemento umano (hSBA) ai 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 di una seconda dose dopo un intervallo di 2 mesi. 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 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 nei test viene utilizzato complemento umano (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**

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, compresi vaccini DTPa combinati con epatite B, polio inattivato o *Haemophilus influenzae* tipo b, come il vaccino DTPa-HBV-IPV/Hib, e con il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente.

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 GMTs inferiori di anticorpi verso i gruppi A, C e W-135. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota, poiché almeno il 99,4% dei soggetti (N=178) aveva titoli rSBA  $\geq 8$  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 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 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, una adeguata risposta immunitaria possa 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 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

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).

Nel gruppo di età compresa tra 12 e 14 mesi che ha ricevuto 2 dosi di Nimenrix a distanza di 2 mesi, la prima e la seconda dose erano associate a reattogenicità locale e sistemica simili.

Nei gruppi di età 6-10, 11-17 e  $\geq 18$  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).

Il profilo delle reazioni avverse locali e generali di una dose di richiamo di Nimenrix 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.

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.

##### 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: ( $< 1/10.000$ )

| Classificazione per sistemi e organi                                     | Frequenza    | Reazioni avverse   |
|--|--------------|--|
| <b>Studi clinici</b>   |              |  |
| 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, eruzione cutanea  |
| 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)   |
| <b>Esperienza successiva alla commercializzazione</b>                    |              |  |
| 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

### *Immunogenicità*

L'immunogenicità di una dose di Nimenrix è stata valutata in più di 8.000 soggetti di età  $\geq 12$  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.

### *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.

Gli anticorpi indotti da Nimenrix erano simili o più numerosi rispetto a quelli indotti 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).

### *Risposta al richiamo*

In studi clinici, è stato valutato l'uso di Nimenrix come richiamo dopo vaccinazione primaria con Nimenrix o altri vaccini meningococcici (vaccino meningococcico coniugato quadrivalente A, C, W e Y-DT o vaccini coniugati monovalenti del gruppo C).

## Bambini piccoli

### 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  $\geq 8$  (Tabella 1).

**Tabella 1: Risposte anticorpali battericide (rSBA\*) in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi**

| Gruppo | Risposta a       | Studio MenACWY-TT-039<br>(1) |                       |                      | Studio MenACWY-TT-040<br>(2) |                       |                      |
|--------|------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------|
|        |                  | N                            | $\geq 8$<br>(95%IC)   | GMT<br>(95%IC)       | N                            | $\geq 8$<br>(95%IC)   | GMT<br>(95%IC)       |
| A      | Nimenrix         | 354                          | 99,7%<br>(98,4; 100)  | 2205<br>(2008; 2422) | 183                          | 98,4%<br>(95,3; 99,7) | 3170<br>(2577; 3899) |
| C      | Nimenrix         | 354                          | 99,7%<br>(98,4; 100)  | 478<br>(437; 522)    | 183                          | 97,3%<br>(93,7; 99,1) | 829<br>(672; 1021)   |
|        | Vaccino MenC-CRM | 121                          | 97,5%<br>(92,9; 99,5) | 212<br>(170; 265)    | 114                          | 98,2%<br>(93,8; 99,8) | 691<br>(521; 918)    |
| W-135  | Nimenrix         | 354                          | 100%<br>(99,0; 100)   | 2682<br>(2453; 2932) | 186                          | 98,4%<br>(95,4; 99,7) | 4022<br>(3269; 4949) |
| Y      | Nimenrix         | 354                          | 100%<br>(99,0; 100)   | 2729<br>(2473; 3013) | 185                          | 97,3%<br>(93,8; 99,1) | 3168<br>(2522; 3979) |

L'analisi di immunogenicità è stata condotta sulle coorti ATP per l'immunogenicità.<sup>(1)</sup>

Prelievo di sangue eseguito 42 – 56 giorni dopo la vaccinazione

<sup>(2)</sup> 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) quale endpoint secondario (Tabella 2).

**Tabella 2: Risposte anticorpali battericide (hSBA\*) in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi**

| Gruppo | Risposta a       | N   | Studio MenACWY-TT-039<br>(1) |                      |
|--------|------------------|-----|------------------------------|----------------------|
|        |                  |     | ≥8<br>(95% IC)               | GMT<br>(95% IC)      |
| A      | Nimenrix         | 338 | 77,2%<br>(72,4; 81,6)        | 19,0<br>(16,4; 22,1) |
| C      | Nimenrix         | 341 | 98,5%<br>(96,6; 99,5)        | 196<br>(175; 219)    |
|        | Vaccino MenC-CRM | 116 | 81,9%<br>(73,7; 88,4)        | 40,3<br>(29,5; 55,1) |
| W-135  | Nimenrix         | 336 | 87,5%<br>(83,5 ; 90,8)       | 48,9<br>(41,2; 58,0) |
| Y      | Nimenrix         | 329 | 79,3%<br>(74,5; 83,6)        | 30,9<br>(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 3).

**Tabella 3: Risposte anticorpali battericide (rSBA)\* in bambini di età compresa tra 12 e 14 mesi**

| Gruppo | Risposta a         | Tempo              | Studio MenACWY-TT-104 |                       |                           |
|--------|--------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
|        |                    |                    | N                     | ≥8<br>(95% IC)        | GMT<br>(95% IC)           |
| A      | Nimenrix<br>1 dose | Dopo la 1°<br>dose | 180                   | 97,8%<br>(94,4; 99,4) | 1437<br>(1118,3; 1846,6)  |
|        | Nimenrix<br>2 dosi | Dopo la 1°<br>dose | 158                   | 96,8%<br>(92,8; 99,0) | 1275,2<br>(970,5; 1675,4) |
|        |                    | Dopo la 2°<br>dose | 150                   | 98,0%<br>(94,3; 99,6) | 1176,3<br>(921,8; 1501)   |
| C      | Nimenrix<br>1 dose | Dopo la 1°<br>dose | 179                   | 95,0%<br>(90,7; 97,7) | 452,3<br>(345,6; 591,9)   |
|        | Nimenrix<br>2 dosi | Dopo la 1°<br>dose | 157                   | 95,5%<br>(91,0; 98,2) | 369,3<br>(280,9; 485,5)   |
|        |                    | Dopo la 2°<br>dose | 150                   | 98,7%<br>(95,3; 99,8) | 639,1<br>(521,8; 782,9)   |

|              |                        |                 |     |                       |                            |
|--------------|------------------------|-----------------|-----|-----------------------|----------------------------|
| <b>W-135</b> | <b>Nimenrix 1 dose</b> | Dopo la 1° dose | 180 | 95,0%<br>(90,8; 97,7) | 2120,2<br>(1601,0; 2807,8) |
|              | <b>Nimenrix 2 dosi</b> | Dopo la 1° dose | 158 | 94,9%<br>(90,3; 97,8) | 2030,1<br>(1510,7; 2728,2) |
|              |                        | Dopo la 2° dose | 150 | 100%<br>(97,6; 100)   | 3533<br>(2914,5; 4282,7)   |
| <b>Y</b>     | <b>Nimenrix 1 dose</b> | Dopo la 1° dose | 180 | 92,8%<br>(88,0; 96,1) | 951,8<br>(705,0; 1284,9)   |
|              | <b>Nimenrix 2 dosi</b> | Dopo la 1° dose | 157 | 93,6%<br>(88,6; 96,9) | 933,3<br>(692,3; 1258,3)   |
|              |                        | Dopo la 2° dose | 150 | 99,3%<br>(96,3; 100)  | 1133,6<br>(944,5; 1360,5)  |

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

<sup>(1)</sup> 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  $\geq 8$  quando sono state somministrate due dosi rispetto a una sola. Risposte simili in termini di % con titoli hSBA  $\geq 8$  sono state osservate con i gruppi A e C (Tabella 4).

**Tabella 4: Risposte anticorpali battericide (hSBA)\* in bambini di età compresa tra 12 e 14 mesi**

| <b>Gruppo</b> | <b>Risposta a</b>      | <b>Tempo</b>    | <b>Studio MenACWY-TT-104</b> |  |                            |
|---------------|------------------------|-----------------|------------------------------|--|----------------------------|
|               |                        |                 | <b>N</b>                     | <b><math>\geq 8</math><br/>(95%IC)</b> | <b>GMT<br/>(95% IC)</b>    |
| <b>A</b>      | <b>Nimenrix 1 dose</b> | Dopo la 1° dose | 74                           | 95,9,0%<br>(88,6; 99,2)                | 118,0<br>(86,8; 160,5)     |
|               | <b>Nimenrix 2 dosi</b> | Dopo la 1° dose | 66                           | 97,0%<br>(89,5; 99,6)                  | 132,9<br>(98,1; 180,1)     |
|               |                        | Dopo la 2° dose | 66                           | 97,0%<br>(89,5; 99,6)                  | 170,5<br>(126,2; 230,2)    |
| <b>C</b>      | <b>Nimenrix 1 dose</b> | Dopo la 1° dose | 78                           | 98,7%<br>(93,1; 100)                   | 151,9<br>(104,8; 220,4)    |
|               | <b>Nimenrix 2 dosi</b> | Dopo la 1° dose | 70                           | 95,7%<br>(88,0; 99,1)                  | 161<br>(110; 236)          |
|               |                        | Dopo la 2° dose | 69                           | 100%<br>(94,8; 100)                    | 1753,3<br>(1277,7; 2404,2) |

|              |                            |                    |    |                        |                          |
|--------------|----------------------------|--------------------|----|------------------------|--------------------------|
| <b>W-135</b> | <b>Nimenrix<br/>1 dose</b> | Dopo la 1°<br>dose | 72 | 62,5%<br>(50,3; 73,6)  | 27,5<br>( 16,1; 46,8)    |
|              | <b>Nimenrix<br/>2 dosi</b> | Dopo la 1°<br>dose | 61 | 68,9%<br>(55,7; 80,1)  | 26,2<br>(16,0; 43,0)     |
|              |                            | Dopo la 2°<br>dose | 70 | 97,1%<br>(90,1; 99,7)  | 756,8<br>(550,1; 1041,3) |
| <b>Y</b>     | <b>Nimenrix<br/>1 dose</b> | Dopo la 1°<br>dose | 71 | 67,6%<br>(55,5; 78,20) | 41,2<br>(23,7; 71,5)     |
|              | <b>Nimenrix<br/>2 dosi</b> | Dopo la 1°<br>dose | 56 | 64,3%<br>(50,4; 76,6)  | 31,9<br>(17,6; 57,9)     |
|              |                            | Dopo la 2°<br>dose | 64 | 95,3%<br>(86,9; 99,0)  | 513,0<br>(339,4; 775,4)  |

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

<sup>(1)</sup> Prelievo di sangue eseguito 21 – 48 giorni dopo la vaccinazione

\* test eseguito presso laboratori GSK

#### Persistenza della risposta immunitaria nei bambini di età tra 12 e 23 mesi

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 nello studio MenACWY-TT-027 (Tabella 6) rispettivamente.

**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)**

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

|          |                 |   |     |                       |                      |     |                       |                      |
|----------|-----------------|---|-----|-----------------------|----------------------|-----|-----------------------|----------------------|
| <b>Y</b> | <b>Nimenrix</b> | 3 | 262 | 53,8%<br>(47,6; 60,0) | 22,3<br>(17,6; 28,4) | 250 | 72,0%<br>(66,0; 77,5) | 33,2<br>(25,9; 42,5) |
|          |                 | 4 | 225 | 58,2%<br>(51,5; 64,7) | 36,2<br>(27,1; 48,4) | 130 | 65,4%<br>(56,5; 73,5) | 29,8<br>(20,2; 44,1) |

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 Public Health England (PHE) nel Regno Unito.

\*\* test eseguito presso laboratori GSK

\*\*\* Analogamente all'aumento delle GMTs di rSBA del gruppo A, è stato osservato un aumento delle Concentrazioni Geometriche Medie di IgG nel gruppo A fra i punti temporali Anno 3 ed Anno 4.

**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)**

| <b>Gruppo</b> | <b>Risposta</b>         | <b>Punto temporale (anno)</b> | <b>rSBA*</b> |                       |                      | <b>hSBA**</b> |                       |                     |
|---------------|-------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------|----------------------|---------------|-----------------------|---------------------|
|               |                         |                               | <b>N</b>     | <b>≥8 (95%IC)</b>     | <b>GMT (95%IC)</b>   | <b>N</b>      | <b>≥8 (95%IC)</b>     | <b>GMT (95%IC)</b>  |
| <b>A</b>      | <b>Nimenrix</b>         | 4                             | 45           | 64,4%<br>(48,8; 78,1) | 35,1<br>(19,4; 63,4) | 44            | 52,3%<br>(36,7; 67,5) | 8,8<br>(5,4; 14,2)  |
|               |                         | 5                             | 49           | 73,5%<br>(58,9; 85,1) | 37,4<br>(22,1; 63,2) | 45            | 35,6%<br>(21,9; 51,2) | 5,2<br>(3,4; 7,8)   |
| <b>C</b>      | <b>Nimenrix</b>         | 4                             | 45           | 97,8%<br>(88,2; 99,9) | 110<br>(62,7; 192)   | 45            | 97,8%<br>(88,2; 99,9) | 370<br>(214; 640)   |
|               |                         | 5                             | 49           | 77,6%<br>(63,4; 88,2) | 48,9<br>(28,5; 84,0) | 48            | 91,7%<br>(80,0; 97,7) | 216<br>(124; 379)   |
|               | <b>Vaccino MenC-CRM</b> | 4                             | 10           | 80,0%<br>(44,4; 97,5) | 137<br>(22,6; 832)   | 10            | 70,0%<br>(34,8; 93,3) | 91,9<br>(9,8; 859)  |
|               |                         | 5                             | 11           | 63,6%<br>(30,8; 89,1) | 26,5<br>(6,5; 107)   | 11            | 90,9%<br>(58,7; 99,8) | 109<br>(21,2; 557)  |
| <b>W-135</b>  | <b>Nimenrix</b>         | 4                             | 45           | 60,0%<br>(44,3; 74,3) | 50,8<br>(24,0; 108)  | 45            | 84,4%<br>(70,5; 93,5) | 76,9<br>(44,0; 134) |
|               |                         | 5                             | 49           | 34,7%<br>(21,7; 49,6) | 18,2<br>(9,3; 35,3)  | 46            | 82,6%<br>(68,6; 92,2) | 59,7<br>(35,1; 101) |
| <b>Y</b>      | <b>Nimenrix</b>         | 4                             | 45           | 62,2%<br>(46,5; 76,2) | 44,9<br>(22,6; 89,3) | 41            | 87,8%<br>(73,8; 95,9) | 74,6<br>(44,5; 125) |
|               |                         | 5                             | 49           | 42,9%<br>(28,8; 57,8) | 20,6<br>(10,9; 39,2) | 45            | 80,0%<br>(65,4; 90,4) | 70,6<br>(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

### 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 di stimolo, 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. La GMT di rSBA del gruppo C misurata successivamente allo stimolo era simile 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 7).

**Tabella 7: 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<br>(325; 911)    | 25             | 3322<br>(2294; 4810)   |
| C      | Nimenrix         | 31            | 174<br>(105; 289)    | 32             | 5966<br>(4128; 8621)   |
|        | vaccino MenC-CRM | 28            | 34,4<br>(15,8; 75,3) | 30             | 5265<br>(3437; 8065)   |
| W-135  | Nimenrix         | 32            | 644<br>(394; 1052)   | 32             | 11058<br>(8587; 14240) |
| Y      | Nimenrix         | 32            | 440<br>(274; 706)    | 32             | 5737<br>(4216; 7806)   |

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

\* test eseguito presso laboratori GSK

### Bambini

#### Immunogenicità in bambini con età compresa tra 2 e 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 ha ricevuto o una dose del vaccino autorizzato MenC-CRM (studio MenACWY-TT-081), oppure, come comparatore, il vaccino meningococcico polisaccaridico semplice di gruppo A, C, W-135, Y (ACWY-PS) autorizzato da GlaxoSmithKline Biologicals (studio MenACWY-TT-038).

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 8).

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

- titoli rSBA  $\geq 32$  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  $\geq 8$ ).

In MenACWY-TT-081, Nimenrix ha dimostrato di non essere 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)] verso il vaccino MenC-CRM [5292 (95% IC: 3815; 7340)].

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

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

RV: risposta vaccinale

\* test eseguito presso laboratori GSK

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

*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 9).

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

*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 10) (vedere paragrafo 4.4).

**Tabella 10: 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<br>(95%IC)          | GMT<br>(95%IC)       | N                     | ≥8<br>(95%IC)        | GMT<br>(95%IC)    |
| A      | Nimenrix   | 105                      | 80,0 %<br>(71,1; 87,2) | 53,4<br>(37,3; 76,2) | 104                   | 16,3%<br>(9,8; 24,9) | 3,5<br>(2,7; 4,4) |
|        | ACWY-PS    | 35                       | 25,7%<br>(12,5;43,3)   | 4,1<br>(2,6;6,5)     | 35                    | 5,7%<br>(0,7;19,2)   | 2,5<br>(1,9;3,3)  |
| C      | Nimenrix   | 101                      | 89,1%<br>(81,3;94,4)   | 156<br>(99,3;244)    | 105                   | 95,2%<br>(89,2;98,4) | 129<br>(95,4;176) |
|        | ACWY-PS    | 38                       | 39,5%<br>(24,0;56,6)   | 13,1<br>(5,4;32,0)   | 31                    | 32,3%<br>(16,7;51,4) | 7,7<br>(3,5;17,3) |
| W-135  | Nimenrix   | 103                      | 95,1%<br>(89,0;98,4)   | 133<br>(99,9;178)    | 103                   | 100%<br>(96,5;100)   | 257<br>(218;302)  |
|        | ACWY-PS    | 35                       | 34,3%<br>(19,1;52,2)   | 5,8<br>(3,3;9,9)     | 31                    | 12,9%<br>(3,6;29,8)  | 3,4<br>(2,0;5,8)  |
| Y      | Nimenrix   | 89                       | 83,1%<br>(73,7;90,2)   | 95,1<br>(62,4;145)   | 106                   | 99,1%<br>(94,9;100)  | 265<br>(213;330)  |
|        | ACWY-PS    | 32                       | 43,8%<br>(26,4;62,3)   | 12,5<br>(5,6;27,7)   | 36                    | 33,3%<br>(18,6;51,0) | 9,3<br>(4,3;19,9) |

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

\* test eseguito presso laboratori GSK

Adolescenti e adulti

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.

Sia in adolescenti che in adulti, Nimenrix ha dimostrato di essere immunologicamente non inferiore al vaccino ACWY-PS in termini di risposta vaccinale come sopra definita (Tabella 11). La risposta ai quattro gruppi meningococcici suscitata da Nimenrix era o simile o più alta rispetto a quella suscitata dal vaccino ACWY-PS.

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

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

RV: risposta vaccinale

\* 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 (misurata nei laboratori GSK)  $\geq 128$  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  $\geq 128$  variava dal 93% (gruppo C) al 97% (gruppo Y). Nel sottogruppo di età  $> 65$  anni, la percentuale di vaccinati con titoli rSBA  $\geq 128$  un mese dopo la vaccinazione variava dal 90% (gruppo A) al 97% (gruppo Y).

#### Persistenza della risposta immunitaria di età compresa tra 11 e 17 anni

Nello studio MenACWY-TT-043, la persistenza della risposta immunitaria è stata valutata 5 anni dopo la vaccinazione in adolescenti vaccinati con un ciclo primario nello studio MenACWY-TT-036 (Tabella 12). Vedere tabella 11 per i risultati primari in questo studio.

**Tabella 12: dati di persistenza a 5 anni (rSBA\*) in adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni al momento della vaccinazione**

| Gruppo | Punto temporale (anni) | Nimenrix |                        |                   | vaccino ACWY-PS |                       |                   |
|--------|------------------------|----------|------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|-------------------|
|        |                        | N        | $\geq 8$<br>(95%IC)    | GMT<br>(95%IC)    | N               | $\geq 8$<br>(95%IC)   | GMT<br>(95%IC)    |
| A      | 3                      | 449      | 92,9%<br>(90,1; 95,1)  | 448<br>(381; 527) | 150             | 82,7%<br>(75,6; 88,4) | 206<br>(147; 288) |
|        | 5                      | 236      | 97,5 %<br>(94,5; 99,1) | 644<br>(531; 781) | 86              | 93,0<br>(85,4; 97,4)  | 296<br>(202; 433) |

|              |   |     |                        |                     |     |                       |                      |
|--------------|---|-----|------------------------|---------------------|-----|-----------------------|----------------------|
| <b>C</b>     | 3 | 449 | 91,1%<br>(88,1; 93,6)  | 371<br>(309; 446)   | 150 | 86,0%<br>(79,4; 91,1) | 390<br>(262; 580)    |
|              | 5 | 236 | 88,6 %<br>(83,8; 92,3) | 249<br>(194; 318)   | 85  | 87,1<br>(78,0; 93,4)  | 366<br>(224; 599)    |
| <b>W-135</b> | 3 | 449 | 82,0%<br>(78,1; 85,4)  | 338<br>(268; 426)   | 150 | 30,0%<br>(22,8; 38,0) | 16,0<br>(10,9; 23,6) |
|              | 5 | 236 | 86,0%<br>(80,9; 90,2)  | 437<br>(324; 588)   | 86  | 34,9<br>(24,9; 45,9)  | 19,7<br>(11,8; 32,9) |
| <b>Y</b>     | 3 | 449 | 93,1%<br>(90,3; 95,3)  | 740<br>(620; 884)   | 150 | 58,0%<br>(49,7; 66,0) | 69,6<br>(44,6; 109)  |
|              | 5 | 236 | 96,6%<br>(93,4; 98,5)  | 1000<br>(824; 1214) | 86  | 66,3<br>(55,3; 76,1)  | 125<br>(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

#### 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 5 anni dopo la vaccinazione in adolescenti e adulti di età 11-25 anni vaccinati con un primo ciclo nello studio MenACWY-TT-052 (Tabella 13) (vedere paragrafo 4.4).

**Tabella 13: dati 1 mese dopo la vaccinazione e dati di persistenza a 5 anni (hSBA\*) in adolescenti e adulti di età compresa tra 11 e 25 anni**

| Gruppo       | Risposta a      | Punto temporale | N   | ≥8 (95%IC)          | GMT (95%IC)       |
|--------------|-----------------|-----------------|-----|---------------------|-------------------|
| <b>A</b>     | <b>Nimenrix</b> | 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)   |
| <b>C</b>     | <b>Nimenrix</b> | 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)  |
| <b>W-135</b> | <b>Nimenrix</b> | 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)   |
| <b>Y</b>     | <b>Nimenrix</b> | 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

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

Vaccinazione di richiamo con Nimenrix dopo la vaccinazione primaria in bambini, adolescenti e adulti: nei soggetti sottoposti alla prima vaccinazione con Nimenrix di età pari o superiore a 1 anno e a richiamo con Nimenrix 4 o 5 anni dopo, oltre il 99,0% di tutti i soggetti ha raggiunto titoli SBA post-richiamo ≥ 1:8 per entrambi i saggi (studi MenACWY-TT-062, 048, 059, 088). Un mese dopo la vaccinazione di richiamo, le GMT indotte erano significativamente superiori rispetto a quelle indotte

in gruppi di controllo naïve della stessa fascia d'età, indicando che Nimenrix induce memoria immunitaria verso i gruppi A, C, W-135 e Y.

La risposta al richiamo per il sierogruppo C osservata con Nimenrix era simile a quella osservata in soggetti sottoposti alla prima vaccinazione e a richiamo con un vaccino coniugato monovalente MenC-CRM. Un anno dopo il richiamo con Nimenrix, i titoli SBA  $\geq$  1:8 persistevano in almeno il 95,5% dei soggetti (studio MenACWY-TT-048, da 12 a 23 mesi di età alla vaccinazione primaria).

Quando Nimenrix è stato usato come richiamo dopo la vaccinazione primaria con un vaccino coniugato MenACWY-DT o con un vaccino coniugato monovalente del gruppo C (studio MenACWY-TT-059, da 10 a 25 anni di età alla vaccinazione primaria e studio MenACWY-TT-088, da 2 a 10 anni di età alla vaccinazione primaria), i titoli sono aumentati di 48-340 volte per tutti i gruppi e il 100% dei soggetti ha raggiunto titoli SBA  $\geq$  1:8.

Risposta al richiamo per 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  $\geq$ 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 14) (vedere paragrafo 4.4).

**Tabella 14: 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  | $\geq$ 8 (95%IC) | GMT (95%IC)       | N  | $\geq$ 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 di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per l'immunogenicità.

\* test eseguito presso laboratori GSK

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.

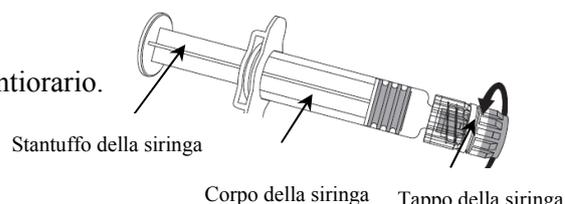
## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

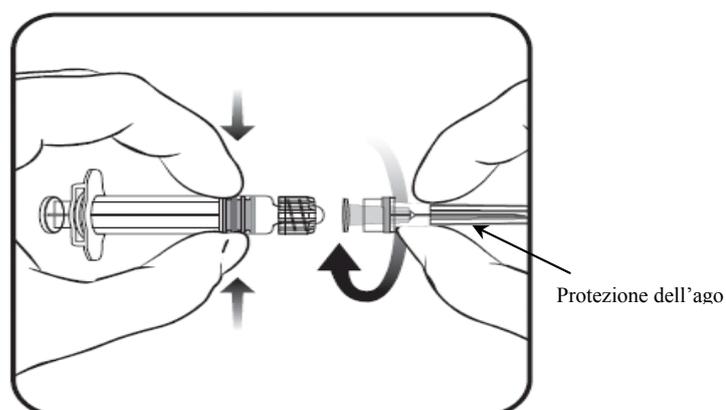
Nimenrix deve essere ricostituito aggiungendo l'intero contenuto della siringa preriempita di solvente al flaconcino contenente la polvere.

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 avvitarlo.

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 Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Regno Unito

**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> polisaccaride <sup>1</sup> del gruppo A     | 5 microgrammi  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride <sup>1</sup> del gruppo C     | 5 microgrammi  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride <sup>1</sup> del gruppo W-135 | 5 microgrammi  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride <sup>1</sup> del gruppo Y     | 5 microgrammi  |
| Iconiugato alla proteine 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, 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 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.

Per l'immunizzazione si impiega una dose singola da 0,5 ml di vaccino ricostituito.  
Nimenrix può essere somministrato come dose di richiamo in soggetti che sono stati precedentemente sottoposti a vaccinazione primaria con Nimenrix o con altri vaccini meningococcici polisaccaridi semplici o coniugati (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Per alcuni soggetti può essere ritenuta appropriata una seconda dose di Nimenrix (vedere paragrafo 4.4).

## *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.

### 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 poiché 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 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 deficit della via terminale del complemento e asplenia anatomica o funzionale. In questi individui, può non essere indotta una risposta immunitaria adeguata.

#### 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 può non essere suscitata in tutti i 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) 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-tossoide tetanico 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 verso i gruppi A, C e W-135 inferiore rispetto alla co-somministrazione (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

#### *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 attività battericida sierica con complemento umano (hSBA) ai 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 di una seconda dose dopo un intervallo di 2 mesi. Per quanto riguarda la riduzione degli anticorpi anti-gruppo A o gruppo C dopo una prima dose di Nimmerix nei bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi, vedere 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 anticorpibattericidi nei confronti del gruppo A quando nei test viene utilizzato complemento umano (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 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 gruppi A, C, W-135 e 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.

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.

### **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.

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

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 GMTs inferiori di anticorpi verso gruppi A, C e W-135. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota, poiché almeno il 99,4% dei soggetti (N=178) aveva titoli rSBA  $\geq 8$  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 del 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 stiano ricevendo un trattamento immunosoppressivo, una adeguata risposta immunitaria possa 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 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 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).

Nel gruppo di età compresa tra 12 e 14 mesi che ha ricevuto 2 dosi di Nimenrix a distanza di 2 mesi, la prima e la seconda dose erano associate a reattogenicità locale e sistemica simili.

Nei gruppi di età 6-10, 11-17 e  $\geq 18$  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).

Il profilo delle reazioni avverse locali e generali di una dose di richiamo di Nimenrix 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.

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.

##### 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: ( $< 1/10.000$ )

| Classificazione per sistemi e organi                                     | Frequenza    | Reazioni avverse   |
|--|--------------|--|
| <b>Studi clinici</b>   |              |  |
| 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, eruzione cutanea  |
| 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)   |
| <b>Esperienza successiva alla commercializzazione</b>                    |              |  |
| 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

### *Immunogenicità*

L'immunogenicità di una dose di Nimenrix è stata valutata in più di 8.000 soggetti di età  $\geq 12$  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.

### *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.

Gli anticorpi indotti da Nimenrix erano simili o più numerosi rispetto a quelli indotti 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).

### *Risposta al richiamo*

In studi clinici, è stato valutato l'uso di Nimenrix come richiamo dopo vaccinazione primaria con Nimenrix o altri vaccini meningococcici (vaccino meningococcico coniugato quadrivalente A, C, W e Y-DT o vaccini coniugati monovalenti del gruppo C).

## Bambini piccoli

### 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  $\geq 8$  (Tabella 1).

**Tabella 1: Risposte anticorpali battericide (rSBA\*) in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi**

| Gruppo | Risposta a       | Studio MenACWY-TT-039<br>(1) |                       |                      | Studio MenACWY-TT-040<br>(2) |                       |                      |
|--------|------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------|
|        |                  | N                            | $\geq 8$<br>(95%IC)   | GMT<br>(95%IC)       | N                            | $\geq 8$<br>(95%IC)   | GMT<br>(95%IC)       |
| A      | Nimenrix         | 354                          | 99,7%<br>(98,4; 100)  | 2205<br>(2008; 2422) | 183                          | 98,4%<br>(95,3; 99,7) | 3170<br>(2577; 3899) |
| C      | Nimenrix         | 354                          | 99,7%<br>(98,4; 100)  | 478<br>(437; 522)    | 183                          | 97,3%<br>(93,7; 99,1) | 829<br>(672; 1021)   |
|        | Vaccino MenC-CRM | 121                          | 97,5%<br>(92,9; 99,5) | 212<br>(170; 265)    | 114                          | 98,2%<br>(93,8; 99,8) | 691<br>(521; 918)    |
| W-135  | Nimenrix         | 354                          | 100%<br>(99,0; 100)   | 2682<br>(2453; 2932) | 186                          | 98,4%<br>(95,4; 99,7) | 4022<br>(3269; 4949) |
| Y      | Nimenrix         | 354                          | 100%<br>(99,0; 100)   | 2729<br>(2473; 3013) | 185                          | 97,3%<br>(93,8; 99,1) | 3168<br>(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 siero umano come fonte di complemento (hSBA) quale endpoint secondario (Tabella 2).

**Tabella 2: Risposte anticorpali battericide (hSBA\*) in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi**

| Gruppo | Risposta a       | N   | Studio MenACWY-TT-039  |                      |
|--------|------------------|-----|------------------------|----------------------|
|        |                  |     | ≥8<br>(95% IC)         | GMT<br>(95% IC)      |
| A      | Nimenrix         | 338 | 77,2%<br>(72,4; 81,6)  | 19,0<br>(16,4; 22,1) |
| C      | Nimenrix         | 341 | 98,5%<br>(96,6; 99,5)  | 196<br>(175; 219)    |
|        | Vaccino MenC-CRM | 116 | 81,9%<br>(73,7; 88,4)  | 40,3<br>(29,5; 55,1) |
| W-135  | Nimenrix         | 336 | 87,5%<br>(83,5 ; 90,8) | 48,9<br>(41,2; 58,0) |
| Y      | Nimenrix         | 329 | 79,3%<br>(74,5; 83,6)  | 30,9<br>(25,8; 37,1) |

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

<sup>(1)</sup> Prelievo di sangue eseguito 42 – 56 giorni dopo la vaccinazione

\* test eseguito presso laboratori GSK

Nello studio Men ACWY-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, simili in termini di % con titoli di rSBA ≥ 8 e GMT dopo una o due dosi (Tabella 3).

**Tabella 3: Risposte anticorpali battericide (rSBA)\* in bambini di età 12-14 mesi**

| Gruppo | Risposta a         | Tempo              | Studio MenACWY-TT-104 |                       |                           |
|--------|--------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
|        |                    |                    | N                     | ≥8<br>(95% IC)        | GMT<br>(95% IC)           |
| A      | Nimenrix<br>1 dose | Dopo la 1°<br>dose | 180                   | 97,8%<br>(94,4; 99,4) | 1437<br>(1118,3; 1846,6)  |
|        | Nimenrix<br>2 dosi | Dopo la 1°<br>dose | 158                   | 96,8%<br>(92,8; 99,0) | 1275,2<br>(970,5; 1675,4) |
|        |                    | Dopo la 2°<br>dose | 150                   | 98,0%<br>(94,3; 99,6) | 1176,3<br>(921,8; 1501)   |
| C      | Nimenrix<br>1 dose | Dopo la 1°<br>dose | 179                   | 95,0%<br>(90,7; 97,7) | 452,3<br>(345,6; 591,9)   |
|        | Nimenrix<br>2 dosi | Dopo la 1°<br>dose | 157                   | 95,5%<br>(91,0; 98,2) | 369,3<br>(280,9; 485,5)   |
|        |                    | Dopo la 2°<br>dose | 150                   | 98,7%<br>(95,3; 99,8) | 639,1<br>(521,8; 782,9)   |

|              |                            |                    |     |                       |                            |
|--------------|----------------------------|--------------------|-----|-----------------------|----------------------------|
| <b>W-135</b> | <b>Nimenrix<br/>1 dose</b> | Dopo la 1°<br>dose | 180 | 95,0%<br>(90,8; 97,7) | 2120,2<br>(1601,0; 2807,8) |
|              | <b>Nimenrix<br/>2 dosi</b> | Dopo la 1°<br>dose | 158 | 94,9%<br>(90,3; 97,8) | 2030,1<br>(1510,7; 2728,2) |
|              |                            | Dopo la 2°<br>dose | 150 | 100%<br>(97,6; 100)   | 3533<br>(2914,5; 4282,7)   |
| <b>Y</b>     | <b>Nimenrix<br/>1 dose</b> | Dopo la 1°<br>dose | 180 | 92,8%<br>(88,0; 96,1) | 951,8<br>(705,0; 1284,9)   |
|              | <b>Nimenrix<br/>2 dosi</b> | Dopo la 1°<br>dose | 157 | 93,6%<br>(88,6; 96,9) | 933,3<br>(692,3; 1258,3)   |
|              |                            | Dopo la 2°<br>dose | 150 | 99,3%<br>(96,3; 100)  | 1133,6<br>(944,5; 1360,5)  |

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

<sup>(1)</sup> 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  $\geq 8$  quando sono state somministrate due dosi rispetto a una sola. Risposte simili in termini di % con titoli hSBA  $\geq 8$  sono state osservate con i gruppi A e C (Tabella 4).

**Tabella 4: Risposte anticorpali battericide (hSBA)\*in bambini di età 12-14 mesi**

| <b>Gruppo</b> | <b>Risposta a</b>          | <b>Tempo</b> | <b>Studio MenACWY-TT-104<sup>1)</sup></b> |  |                            |
|---------------|----------------------------|--------------|---|--|----------------------------|
|               |                            |              | <b>N</b>                                  | <b><math>\geq 8</math><br/>(95%IC)</b> | <b>GMT<br/>(95% IC)</b>    |
| <b>A</b>      | <b>Nimenrix<br/>1 dose</b> | Post dose 1  | 74  | 95,9,0%<br>(88,6; 99,2)                | 118,0<br>(86,8; 160,5)     |
|               | <b>Nimenrix<br/>2 dosi</b> | Post dose 1  | 66  | 97,0%<br>(89,5; 99,6)                  | 132,9<br>(98,1; 180,1)     |
|               |                            | Post dose 2  | 66  | 97,0%<br>(89,5; 99,6)                  | 170,5<br>(126,2; 230,2)    |
| <b>C</b>      | <b>Nimenrix<br/>1 dose</b> | Post dose 1  | 78  | 98,7%<br>(93,1; 100)                   | 151,9<br>(104,8; 220,4)    |
|               | <b>Nimenrix<br/>2 dosi</b> | Post dose 1  | 70  | 95,7%<br>(88,0; 99,1)                  | 161<br>(110; 236)          |
|               |                            | Post dose 2  | 69  | 100%<br>(94,8; 100)                    | 1753,3<br>(1277,7; 2404,2) |

|              |                            |             |    |                        |                          |
|--------------|----------------------------|-------------|----|------------------------|--------------------------|
| <b>W-135</b> | <b>Nimenrix<br/>1 dose</b> | Post dose 1 | 72 | 62,5%<br>(50,3; 73,6)  | 27,5<br>(16,1; 46,8)     |
|              | <b>Nimenrix<br/>2 dosi</b> | Post dose 1 | 61 | 68,9%<br>(55,7; 80,1)  | 26,2<br>(16,0; 43,0)     |
|              |                            | Post dose 2 | 70 | 97,1%<br>(90,1; 99,7)  | 756,8<br>(550,1; 1041,3) |
| <b>Y</b>     | <b>Nimenrix<br/>1 dose</b> | Post dose 1 | 71 | 67,6%<br>(55,5; 78,20) | 41,2<br>(23,7; 71,5)     |
|              | <b>Nimenrix<br/>2 dosi</b> | Post dose 1 | 56 | 64,3%<br>(50,4; 76,6)  | 31,9<br>(17,6; 57,9)     |
|              |                            | Post dose 2 | 64 | 95,3%<br>(86,9; 99,0)  | 513,0<br>(339,4; 775,4)  |

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

<sup>(1)</sup> Prelievo di sangue eseguito 21 – 48 giorni dopo la vaccinazione

\* test eseguito presso laboratori GSK

#### Persistenza della risposta immunitaria nei bambini di età tra 12 e 23 mesi

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 nello studio MenACWY-TT-027 (Tabella 6) rispettivamente.

**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)          |
| <b>A***</b>  | <b>Nimenrix</b>         | 3                      | 262   | 59,9%<br>(53,7; 65,9) | 19,3<br>(15,7; 23,6) | 251    | 35,9%<br>(29,9; 42,1) | 5,8<br>(4,8; 7,0)    |
|              |                         | 4                      | 224   | 74,1%<br>(67,9; 79,7) | 107<br>(77,6; 148)   | 198    | 28,8%<br>(22,6; 35,6) | 4,9<br>(4,0; 6,0)    |
| <b>C</b>     | <b>Nimenrix</b>         | 3                      | 262   | 35,9%<br>(30,1; 42,0) | 9,8<br>(8,1; 11,7)   | 253    | 78,3%<br>(72,7; 83,2) | 37,8<br>(29,4; 48,6) |
|              |                         | 4                      | 225   | 40,4%<br>(34,0; 47,2) | 12,3<br>(9,8; 15,3)  | 209    | 73,2%<br>(66,7; 79,1) | 32,0<br>(23,8; 43,0) |
|              | <b>vaccino MenC-CRM</b> | 3                      | 46    | 13,0%<br>(4,9; 26,3)  | 5,7<br>(4,2; 7,7)    | 31     | 41,9%<br>(24,5; 60,9) | 6,2<br>(3,7; 10,3)   |
|              |                         | 4                      | 45    | 35,6%<br>(21,9; 51,2) | 13,5<br>(7,4; 24,5)  | 32     | 46,9%<br>(29,1; 65,3) | 11,3<br>(4,9; 25,6)  |
| <b>W-135</b> | <b>Nimenrix</b>         | 3                      | 261   | 49,8%<br>(43,6; 56,0) | 24,9<br>(19,2; 32,4) | 254    | 82,3%<br>(77,0; 86,8) | 52,0<br>(41,4; 65,2) |
|              |                         | 4                      | 225   | 49,3%<br>(42,6; 56,1) | 30,5<br>(22,4; 41,5) | 165    | 80,6%<br>(73,7; 86,3) | 47,1<br>(35,7; 62,2) |

|          |                 |   |     |                       |                      |     |                       |                      |
|----------|-----------------|---|-----|-----------------------|----------------------|-----|-----------------------|----------------------|
| <b>Y</b> | <b>Nimenrix</b> | 3 | 262 | 53,8%<br>(47,6; 60,0) | 22,3<br>(17,6; 28,4) | 250 | 72,0%<br>(66,0; 77,5) | 33,2<br>(25,9; 42,5) |
|          |                 | 4 | 225 | 58,2%<br>(51,5; 64,7) | 36,2<br>(27,1; 48,4) | 130 | 65,4%<br>(56,5; 73,5) | 29,8<br>(20,2; 44,1) |

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 Public Health England (PHE) nel Regno Unito.

\*\* test eseguito presso laboratori GSK

\*\*\* Analogamente all'aumento delle GMTs di rSBA del gruppo A, è stato osservato un aumento delle Concentrazioni Geometriche Medie di IgG nel gruppo A fra i punti temporali Anno 3 ed Anno 4.

**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)**

| <b>Gruppo</b> | <b>Risposta</b>         | <b>Punto temporale (anno)</b> | <b>rSBA*</b> |                       |                      | <b>hSBA**</b> |                       |                     |
|---------------|-------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------|----------------------|---------------|-----------------------|---------------------|
|               |                         |                               | <b>N</b>     | <b>≥8 (95%IC)</b>     | <b>GMT (95%IC)</b>   | <b>N</b>      | <b>≥8 (95%IC)</b>     | <b>GMT (95%IC)</b>  |
| <b>A</b>      | <b>Nimenrix</b>         | 4                             | 45           | 64,4%<br>(48,8; 78,1) | 35,1<br>(19,4; 63,4) | 44            | 52,3%<br>(36,7; 67,5) | 8,8<br>(5,4; 14,2)  |
|               |                         | 5                             | 49           | 73,5%<br>(58,9; 85,1) | 37,4<br>(22,1; 63,2) | 45            | 35,6%<br>(21,9; 51,2) | 5,2<br>(3,4; 7,8)   |
| <b>C</b>      | <b>Nimenrix</b>         | 4                             | 45           | 97,8%<br>(88,2; 99,9) | 110<br>(62,7; 192)   | 45            | 97,8%<br>(88,2; 99,9) | 370<br>(214; 640)   |
|               |                         | 5                             | 49           | 77,6%<br>(63,4; 88,2) | 48,9<br>(28,5; 84,0) | 48            | 91,7%<br>(80,0; 97,7) | 216<br>(124; 379)   |
|               | <b>Vaccino MenC-CRM</b> | 4                             | 10           | 80,0%<br>(44,4; 97,5) | 137<br>(22,6; 832)   | 10            | 70,0%<br>(34,8; 93,3) | 91,9<br>(9,8; 859)  |
|               |                         | 5                             | 11           | 63,6%<br>(30,8; 89,1) | 26,5<br>(6,5; 107)   | 11            | 90,9%<br>(58,7; 99,8) | 109<br>(21,2; 557)  |
| <b>W-135</b>  | <b>Nimenrix</b>         | 4                             | 45           | 60,0%<br>(44,3; 74,3) | 50,8<br>(24,0; 108)  | 45            | 84,4%<br>(70,5; 93,5) | 76,9<br>(44,0; 134) |
|               |                         | 5                             | 49           | 34,7%<br>(21,7; 49,6) | 18,2<br>(9,3; 35,3)  | 46            | 82,6%<br>(68,6; 92,2) | 59,7<br>(35,1; 101) |
| <b>Y</b>      | <b>Nimenrix</b>         | 4                             | 45           | 62,2%<br>(46,5; 76,2) | 44,9<br>(22,6; 89,3) | 41            | 87,8%<br>(73,8; 95,9) | 74,6<br>(44,5; 125) |
|               |                         | 5                             | 49           | 42,9%<br>(28,8; 57,8) | 20,6<br>(10,9; 39,2) | 45            | 80,0%<br>(65,4; 90,4) | 70,6<br>(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 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

### 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 di stimolo, 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. La GMT di rSBA del gruppo C misurata successivamente allo stimolo era simile 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 7).

**Tabella 7: 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 di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per l'immunogenicità.

\* test eseguito presso laboratori GSK

## Bambini

### Immunogenicità in bambini con età compresa tra 2 e 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 ha ricevuto o una dose del vaccino autorizzato MenC-CRM (studio MenACWY-TT-081) oppure, come comparatore, il vaccino meningococcico polisaccarido semplice di gruppo A, C, W-135, Y (ACWY-PS) autorizzato da GlaxoSmithKline Biologicals (studio MenACWY-TT-038).

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 8).

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

- titoli rSBA  $\geq 32$  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  $\geq 8$ ).

In MenACWY-TT-081, Nimenrix ha dimostrato di non essere 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)] verso il vaccino MenC-CRM [5292 (95% IC: 3815; 7340)].

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

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

RV: risposta vaccinale

\* test eseguito presso laboratori GSK

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

*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 9).

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

*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 10) (vedere paragrafo 4.4).

**Tabella 10: 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<br>(95%IC)          | GMT<br>(95%IC)       | N                     | ≥8<br>(95%IC)        | GMT<br>(95%IC)    |
| A      | Nimenrix   | 105                      | 80,0 %<br>(71,1; 87,2) | 53,4<br>(37,3; 76,2) | 104                   | 16,3%<br>(9,8; 24,9) | 3,5<br>(2,7; 4,4) |
|        | ACWY-PS    | 35                       | 25,7%<br>(12,5;43,3)   | 4,1<br>(2,6;6,5)     | 35                    | 5,7%<br>(0,7;19,2)   | 2,5<br>(1,9;3,3)  |
| C      | Nimenrix   | 101                      | 89,1%<br>(81,3;94,4)   | 156<br>(99,3;244)    | 105                   | 95,2%<br>(89,2;98,4) | 129<br>(95,4;176) |
|        | ACWY-PS    | 38                       | 39,5%<br>(24,0;56,6)   | 13,1<br>(5,4;32,0)   | 31                    | 32,3%<br>(16,7;51,4) | 7,7<br>(3,5;17,3) |
| W-135  | Nimenrix   | 103                      | 95,1%<br>(89,0;98,4)   | 133<br>(99,9;178)    | 103                   | 100%<br>(96,5;100)   | 257<br>(218;302)  |
|        | ACWY-PS    | 35                       | 34,3%<br>(19,1;52,2)   | 5,8<br>(3,3;9,9)     | 31                    | 12,9%<br>(3,6;29,8)  | 3,4<br>(2,0;5,8)  |
| Y      | Nimenrix   | 89                       | 83,1%<br>(73,7;90,2)   | 95,1<br>(62,4;145)   | 106                   | 99,1%<br>(94,9;100)  | 265<br>(213;330)  |
|        | ACWY-PS    | 32                       | 43,8%<br>(26,4;62,3)   | 12,5<br>(5,6;27,7)   | 36                    | 33,3%<br>(18,6;51,0) | 9,3<br>(4,3;19,9) |

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

\* test eseguito presso laboratori GlaxoSmithKline

Adolescenti e adulti

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.

Sia in adolescenti che in adulti, Nimenrix ha dimostrato di essere immunologicamente non inferiore al vaccino ACWY-PS in termini di risposta vaccinale come sopra definita (Tabella 11). La risposta ai quattro gruppi meningococcici suscitata da Nimenrix era o simile o più alta rispetto a quella suscitata dal vaccino ACWY-PS.

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

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

RV: risposta vaccinale

\* 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 dai 56 ai 65 anni e 61 soggetti di età  $> 65$  anni).

La percentuale di soggetti con titoli rSBA (misurata nei laboratori GSK)  $\geq 128$  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  $\geq 128$  variava dal 93% (gruppo C) al 97% (gruppo Y). Nel sottogruppo di età  $> 65$  anni, la percentuale di vaccinati con titoli rSBA  $\geq 128$  un mese dopo la vaccinazione variava dal 90% (gruppo A) al 97% (gruppo Y).

#### Persistenza della risposta immunitaria di età compresa tra 11 e 17 anni

Nello studio MenACWY-TT-043, la persistenza della risposta immunitaria è stata valutata 5 anni dopo la vaccinazione in adolescenti vaccinati con un ciclo primario nello studio MenACWY-TT-036 (Tabella 12). Vedere tabella 11 per i risultati primari in questo studio.

**Tabella 12: dati di persistenza a 5 anni (rSBA\*) in adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni al momento della vaccinazione**

| Gruppo | Punto<br>temporale<br>(anni) | Nimenrix |                        |                   | vaccino ACWY-PS |                       |                   |
|--------|------------------------------|----------|------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|-------------------|
|        |                              | N        | $\geq 8$<br>(95%IC)    | GMT<br>(95%IC)    | N               | $\geq 8$<br>(95%IC)   | GMT<br>(95%IC)    |
| A      | 3                            | 449      | 92,9%<br>(90,1; 95,1)  | 448<br>(381; 527) | 150             | 82,7%<br>(75,6; 88,4) | 206<br>(147; 288) |
|        | 5                            | 236      | 97,5 %<br>(94,5; 99,1) | 644<br>(531; 781) | 86              | 93,0<br>(85,4; 97,4)  | 296<br>(202; 433) |

|              |          |            |                                      |                                   |            |                                     |                                    |
|--------------|----------|------------|--------------------------------------|-----------------------------------|------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| <b>C</b>     | <u>3</u> | <u>449</u> | <u>91,1%</u><br><u>(88,1; 93,6)</u>  | <u>371</u><br><u>(309; 446)</u>   | <u>150</u> | <u>86,0%</u><br><u>(79,4; 91,1)</u> | <u>390</u><br><u>(262; 580)</u>    |
|              | <u>5</u> | <u>236</u> | <u>88,6 %</u><br><u>(83,8; 92,3)</u> | <u>249</u><br><u>(194; 318)</u>   | <u>85</u>  | <u>87,1</u><br><u>(78,0; 93,4)</u>  | <u>366</u><br><u>(224; 599)</u>    |
| <b>W-135</b> | <u>3</u> | <u>449</u> | <u>82,0%</u><br><u>(78,1; 85,4)</u>  | <u>338</u><br><u>(268; 426)</u>   | <u>150</u> | <u>30,0%</u><br><u>(22,8; 38,0)</u> | <u>16,0</u><br><u>(10,9; 23,6)</u> |
|              | <u>5</u> | <u>236</u> | <u>86,0%</u><br><u>(80,9; 90,2)</u>  | <u>437</u><br><u>(324; 588)</u>   | <u>86</u>  | <u>34,9</u><br><u>(24,9; 45,9)</u>  | <u>19,7</u><br><u>(11,8; 32,9)</u> |
| <b>Y</b>     | <u>3</u> | <u>449</u> | <u>93,1%</u><br><u>(90,3; 95,3)</u>  | <u>740</u><br><u>(620; 884)</u>   | <u>150</u> | <u>58,0%</u><br><u>(49,7; 66,0)</u> | <u>69,6</u><br><u>(44,6; 109)</u>  |
|              | <u>5</u> | <u>236</u> | <u>96,6%</u><br><u>(93,4; 98,5)</u>  | <u>1000</u><br><u>(824; 1214)</u> | <u>86</u>  | <u>66,3</u><br><u>(55,3; 76,1)</u>  | <u>125</u><br><u>(71,2; 219)</u>   |

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

#### 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 5 anni dopo la vaccinazione in adolescenti e adulti di età 11-25 anni vaccinati con un primo ciclo nello studio MenACWY-TT-052 (Tabella 13) (vedere paragrafo 4.4).

**Tabella 13: dati 1 mese dopo la vaccinazione e dati di persistenza a 5 anni (hSBA\*) in adolescenti e adulti di età compresa tra 11 e 25 anni**

| <b>Gruppo</b> | <b>Risposta a</b> | <b>Punto temporale</b> | <b>N</b>   | <b>≥8 (95%IC)</b>          | <b>GMT (95%IC)</b>       |
|---------------|-------------------|------------------------|------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>A</b>      | <b>Nimenrix</b>   | <u>Mese 1</u>          | <u>356</u> | <u>82,0% (77,6; 85,9)</u>  | <u>58,7 (48,6; 70,9)</u> |
|               |                   | <u>Anno 1</u>          | <u>350</u> | <u>29,1% (24,4; 34,2)</u>  | <u>5,4 (4,5; 6,4)</u>    |
|               |                   | <u>Anno 5</u>          | <u>141</u> | <u>48,9 % (40,4; 57,5)</u> | <u>8,9 (6,8; 11,8)</u>   |
| <b>C</b>      | <b>Nimenrix</b>   | <u>Mese 1</u>          | <u>359</u> | <u>96,1% (93,5; 97,9)</u>  | <u>532 (424; 668)</u>    |
|               |                   | <u>Anno 1</u>          | <u>336</u> | <u>94,9% (92,0; 97,0)</u>  | <u>172 (142; 207)</u>    |
|               |                   | <u>Anno 5</u>          | <u>140</u> | <u>92,9% (87,3; 96,5)</u>  | <u>94,6 (65,9; 136)</u>  |
| <b>W-135</b>  | <b>Nimenrix</b>   | <u>Mese 1</u>          | <u>334</u> | <u>91,0% (87,4; 93,9)</u>  | <u>117 (96,8; 141)</u>   |
|               |                   | <u>Anno 1</u>          | <u>327</u> | <u>98,5% (96,5; 99,5)</u>  | <u>197 (173; 225)</u>    |
|               |                   | <u>Anno 5</u>          | <u>138</u> | <u>87,0% (80,2; 92,1)</u>  | <u>103 (76,3; 140)</u>   |
| <b>Y</b>      | <b>Nimenrix</b>   | <u>Mese 1</u>          | <u>364</u> | <u>95,1% (92,3; 97,0)</u>  | <u>246 (208; 291)</u>    |
|               |                   | <u>Anno 1</u>          | <u>356</u> | <u>97,8% (95,6; 99,0)</u>  | <u>272 (237; 311)</u>    |
|               |                   | <u>Anno 5</u>          | <u>142</u> | <u>94,4% (89,2; 97,5)</u>  | <u>225 (174; 290)</u>    |

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

\* test eseguito presso laboratori GSK

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

Vaccinazione di richiamo con Nimenrix dopo la vaccinazione primaria in bambini, adolescenti e adulti: nei soggetti sottoposti alla prima vaccinazione con Nimenrix di età pari o superiore a 1 anno e a richiamo con Nimenrix 4 o 5 anni dopo, oltre il 99,0% di tutti i soggetti ha raggiunto titoli SBA post-richiamo ≥ 1:8 per entrambi i saggi (studi MenACWY-TT-062, 048, 059, 088). Un mese dopo la vaccinazione di richiamo, le GMT indotte erano significativamente superiori rispetto a quelle indotte

in gruppi di controllo naïve della stessa fascia d'età, indicando che Nimenrix induce memoria immunitaria verso i gruppi A, C, W-135 e Y.

La risposta al richiamo per il sierogruppo C osservata con Nimenrix era simile a quella osservata in soggetti sottoposti alla prima vaccinazione e a richiamo con un vaccino coniugato monovalente MenC-CRM. Un anno dopo il richiamo con Nimenrix, i titoli SBA  $\geq$  1:8 persistevano in almeno il 95,5% dei soggetti (studio MenACWY-TT-048, da 12 a 23 mesi di età alla vaccinazione primaria).

Quando Nimenrix è stato usato come richiamo dopo la vaccinazione primaria con un vaccino coniugato MenACWY-DT o un vaccino coniugato monovalente MenC (studio MenACWY-TT-059, da 10 a 25 anni di età alla vaccinazione primaria e studio MenACWY-TT-088, da 2 a 10 anni di età alla vaccinazione primaria), i titoli sono aumentati di 48-340 volte per tutti i gruppi e il 100% dei soggetti ha raggiunto titoli SBA  $\geq$  1:8.

*Risposta al richiamo per 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  $\geq$ 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 14) (vedere paragrafo 4.4).

**Tabella 14: 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  | $\geq$ 8 (95%IC) | GMT (95%IC)       | N  | $\geq$ 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 di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per l'immunogenicità.

\* test eseguito presso laboratori GSK

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**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Regno Unito

## **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/>

## **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

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

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)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

#### **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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **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. I dati di sicurezza e persistenza degli anticorpi fino a 5 anni e i dati sulla co-somministrazione di MenACWY-TT con Prevenar 13 saranno forniti in relazioni sequenziali dello studio a 1, 3 e 5 anni dopo la vaccinazione. | CSR 1 anno<br>1° trimestre<br>2017<br>CSR 3 anni 1°<br>trimestre 2019<br>CSR 5 anni 1°<br>trimestre 2021 |

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****1 FLACONCINO E 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA AGO****1 FLACONCINO E 1 SIRINGA PRERIEMPITA CON 2 AGHI****10 FLACONCINI E 10 SIRINGHE PRERIEMPITE SENZA AGO****10 FLACONCINI E 10 SIRINGHE PRERIEMPITE CON 20 AGHI****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 IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene 5 microgrammi di polissacaridi della *Neisseria Meningitidis* gruppo A, C, W-135 e Y.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:  
Saccarosio  
Trometamolo  
Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile in una siringa preriempita

1 flaconcino: polvere  
1 siringa preriempita: solvente  
1 dose (0,5 ml)

10 flaconcini: polvere  
10 siringhe preriempite: solvente  
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 flaconcino: polvere  
1 siringa preriempita: solvente  
2 aghi  
1 dose (0,5 ml)

10 flaconcini: polvere  
10 siringhe preriempite: solvente  
20 aghi  
10 x 1 dose (0,5 ml)

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso intramuscolare  
Agitare bene prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.  
Dopo la ricostituzione, usare subito.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Regno Unito

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

EU/1/12/767/001 – confezione da 1 senza ago  
EU/1/12/767/002 – confezione da 10 senza ago  
EU/1/12/767/003 – confezione da 1 con 2 aghi  
EU/1/12/767/004 – confezione da 10 con 20 aghi

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**1 FLACONCINO E 1 FIALA**  
**10 FLACONCINI E 10 FIALE**  
**100 FLACONCINI E 100 FIALE**

### **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 IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene 5 microgrammi di polissacaridi della *Neisseria Meningitidis* gruppo A, C, W-135 e Y.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:  
Saccarosio  
Trometamolo  
Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile in fiala

1 flaconcino: polvere  
1 fiala: solvente  
1 dose (0,5 ml)

10 flaconcini: polvere  
10 fiale: solvente  
10 x 1 dose (0,5 ml)

100 flaconcini: polvere  
100 fiale: solvente  
100 x 1 dose (0,5 ml)

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso intramuscolare  
Agitare bene prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione, usare subito.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Regno Unito

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

EU/1/12/767/005 – confezione da 1

EU/1/12/767/006 – confezione da 10

EU/1/12/767/007 – confezione da 100

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
SIRINGA PRERIEMPITA CON SOLVENTE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per Nimenrix  
IM

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 dose (0,5 ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
FIALA CON SOLVENTE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per Nimenrix  
IM

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 dose (0,5 ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
FLACONCINO CON POLVERE MEN ACWY CONIUGATO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Polvere per Nimenrix  
MenACWY coniugato  
IM

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 dose

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### **Nimenrix polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita**

Vaccino coniugato meningococcico gruppo A, C, W-135 e Y

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o il suo bambino. Non lo dia ad altre persone.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Questo foglio è stato scritto supponendo che la persona da vaccinare possa leggerlo, ma poiché il vaccino può essere somministrato ad adulti e bambini è possibile che lei lo debba leggere per il bambino.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Nimenrix e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Nimenrix
3. Come usare Nimenrix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nimenrix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è Nimenrix e a cosa serve**

#### **Che cos'è Nimenrix e a cosa serve**

Nimenrix è un vaccino che aiuta a proteggere contro le infezioni causate da batteri (germi) chiamati "*Neisseria meningitidis*" tipi A, C, W-135 e Y.

I batteri "*Neisseria meningitidis*" tipi A, C, W-135 e Y possono causare malattie gravi quali:

- Meningite – una infezione del tessuto che riveste il cervello e il midollo spinale
- Settlicemia – una infezione del sangue.

Queste infezioni si trasmettono facilmente da persona a persona e se non trattate possono causare la morte.

Nimenrix può essere somministrato agli adulti, adolescenti e bambini con età superiore a 12 mesi.

#### **Come agisce Nimenrix**

Nimenrix aiuta il corpo a produrre la protezione (anticorpi) contro i batteri. Questi anticorpi aiutano a proteggersi contro la malattia.

Nimenrix proteggerà solo contro le infezioni causate dai batteri "*Neisseria meningitidis*" tipi A, C, W-135 e Y.

### **2. Cosa deve sapere prima di ricevere Nimenrix**

#### **Nimenrix non deve essere somministrato se:**

- se è allergico ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6).

Segni di una reazione allergica possono includere eritema cutaneo pruriginoso, mancanza di respiro e gonfiore del viso o della lingua. **Consulti immediatamente il medico se nota una qualsiasi di queste reazioni.**

Se non è sicuro, chieda al medico o all'infermiere prima che venga somministrato Nimenrix.

### **Avvertenze e precauzioni**

Parli con il medico o l'infermiere prima di ricevere questo vaccino se:

- ha una infezione con febbre elevata (sopra i 38°C). Se questa condizione si applica al suo caso, la vaccinazione non le verrà fatta fino a quando non si sentirà meglio. Una infezione minore come un raffreddore non è un problema. Tuttavia parli prima con il medico o l'infermiere.
- Se lei ha problemi di sanguinamento o se è soggetto facilmente alla formazione di lividi.

Se quanto sopra la riguarda (o non ne è sicuro), parli con il medico o l'infermiere prima che le venga somministrato Nimenrix.

Nimenrix può non proteggere completamente tutte le persone vaccinate. Se ha un sistema immunitario debole (ad esempio a causa di infezione HIV o da medicinali che influenzano il sistema immunitario) potrebbe non ottenere il massimo beneficio da Nimenrix.

Si può verificare svenimento (soprattutto negli adolescenti) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi iniezione con ago. Pertanto informi il medico o l'infermiere se lei o il bambino siete svenuti con una iniezione precedente.

### **Altri medicinali e Nimenrix**

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi altri vaccini e medicinali senza prescrizione medica.

Nimenrix può non agire al meglio se sta assumendo medicinali che riducono l'efficacia del sistema immunitario.

Nimenrix può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini quali vaccini per epatite A ed epatite B, vaccini per morbillo-parotite-rosolia, vaccini per parotite-morbillo-rosolia-varicella, vaccini coniugati pneumococcici 10-valente o vaccino per l'influenza stagionale non adiuvato.

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

Ogni volta che sia possibile, Nimenrix ed un vaccino contenente tetano, come ad esempio DTPa-HBV-IPV/Hib deve essere somministrato contemporaneamente oppure Nimenrix deve essere somministrato almeno un mese prima del vaccino contenente tetano.

Un sito di iniezione differente sarà utilizzato per ogni vaccino.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di ricevere Nimenrix.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

E' improbabile che Nimenrix interferisca con la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Tuttavia non guidi o non usi macchinari se non si sente bene.

### 3. Come usare Nimenrix

#### Come usare il vaccino

Nimenrix verrà somministrato da un medico o da un infermiere.

- Esso verrà iniettato in un muscolo.
- Di solito nella parte superiore del braccio per i bambini, adolescenti e adulti, o nella coscia per i bambini con età compresa tra 12 e 23 mesi.

#### Quante volte viene somministrato

La dose raccomandata è una singola iniezione (0,5 ml) di Nimenrix.

Informi il medico se ha ricevuto una precedente iniezione con un altro vaccino meningococcico differente da Nimenrix.

Il medico la informerà se e quando necessita di un'altra dose di Nimenrix, specialmente se lei o suo/a figlio/a:

- ha ricevuto la prima dose a un'età compresa tra 12 e 23 mesi e potrebbe correre un rischio particolare di infezione causata da *Neisseria meningitidis* tipi A, C, W-135 e Y
- aveva un'età superiore a 2 anni quando è stato/a vaccinato/a per la prima volta e potrebbe correre un rischio di infezione causata da *Neisseria meningitidis* tipo A

Se lei altre domande sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con questo medicinale:

#### Molto comune (si può verificare in più di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):

- febbre
- stanchezza (affaticamento)
- mal di testa
- sensazione di sonnolenza
- perdita di appetito
- sensazione di irritabilità
- gonfiore, dolore e rossore al sito di iniezione

#### Comune (si può verificare fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):

- lividi (ematoma) al sito di iniezione
- problemi di stomaco e digestione quali diarrea, vomito e nausea.

#### Non comune (si può verificare fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino):

- eritema cutaneo
- prurito
- prurito
- sensazioni di vertigini
- dolori muscolari
- dolore alle braccia o alle gambe
- stato di malessere generale
- difficoltà a dormire
- diminuzione delle sensazioni o sensibilità, particolarmente nella pelle
- reazioni al sito di iniezione quali prurito, una sensazione di calore o intorpidimento o nodulo duro

**Raro (si può verificare fino a 1 caso ogni 1000 dosi di vaccino):**

- gonfiore e rossore al sito di iniezione; ciò può interessare una vasta area dell'arto sede della vaccinazione

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Nimenrix**

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce
- Non congelare
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni****Cosa contiene Nimenrix**

- I principi attivi sono:
  - Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

|   |                |
|---|----------------|
| <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride <sup>1</sup> del gruppo A     | 5 microgrammi  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride <sup>1</sup> del gruppo C     | 5 microgrammi  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride <sup>1</sup> del gruppo W-135 | 5 microgrammi  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride <sup>1</sup> del gruppo Y     | 5 microgrammi  |
| <sup>1</sup> coniugato alla proteina che trasporta il tossoide tetanico   | 44 microgrammi |
- Gli altri componenti sono:
  - Nella polvere: saccarosio e trometamolo
  - Nel solvente: sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili

**Descrizione dell'aspetto di Nimenrix e contenuto della confezione**

Nimenrix è una polvere e un solvente per soluzione iniettabile.

Nimenrix viene fornito come polvere bianca, anche compattata, in un flaconcino di vetro monodose e un solvente limpido e incolore in una siringa preimpilata.

Questi devono essere miscelati insieme prima dell'uso. Il vaccino miscelato apparirà come una soluzione limpida incolore.

Nimenrix è disponibile in confezioni da 1 o 10 unità con o senza aghi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:  
Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Regno Unito

Produttore responsabile del rilascio dei lotti:  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**  
Pfizer PFE, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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

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

**Norge**  
Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**Portugal**  
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

**France**  
Pfizer  
Tél +33 1 58 07 34 40

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

**Hrvatska**

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

**Slovenija**

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

**Ireland**

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

**Slovenská republika**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti di informazioni**

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

-----  
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Il vaccino è solo per uso intramuscolare. Non somministrare per via intravascolare, intradermica o sottocutanea.

Se Nimenrix viene co-somministrato con altri vaccini, devono essere utilizzati diversi siti di iniezione.

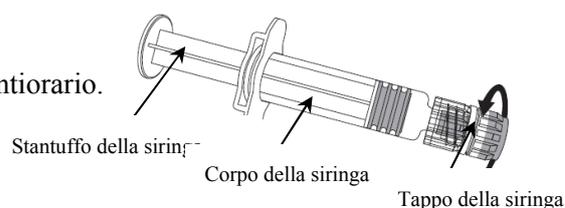
Nimenrix non deve essere miscelato con altri vaccini.

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

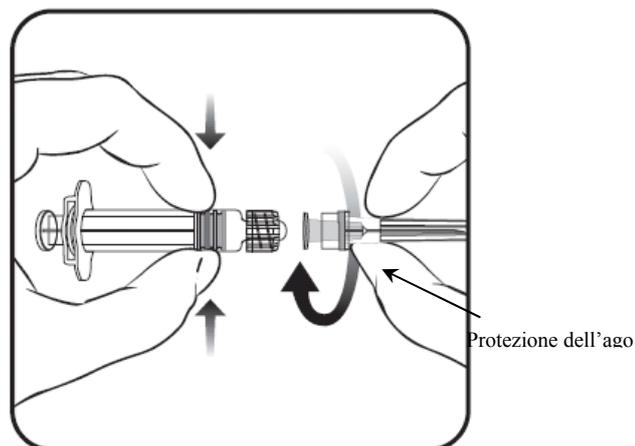
Nimenrix deve essere ricostituito aggiungendo l'intero contenuto della siringa preriempita di solvente al flaconcino contenente la polvere.

Per inserire l'ago nella siringa, fare riferimento alle figure. 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.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Nimenrix polvere e solvente per soluzione iniettabile in fiala

Vaccino coniugato meningococcico gruppo A, C, W-135 e Y

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o il suo bambino. Non lo dia ad altre persone.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Questo foglietto è stato scritto supponendo che la persona cui il vaccino è destinata lo legga, ma il vaccino può essere somministrato ad adulti e bambini cosicché può darsi il caso che lei lo stia leggendo per il suo bambino.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è Nimenrix e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Nimenrix
3. Come usare Nimenrix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nimenrix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è Nimenrix e a cosa serve**

#### **Che cos'è Nimenrix e a cosa serve**

Nimenrix è un vaccino che aiuta a proteggere contro le infezioni causate da batteri (germi) chiamati "*Neisseria Meningitidis*" tipi A, C, W-135 e Y.

I batteri "*Neisseria Meningitidis*" tipi A, C, W-135 e Y possono causare malattie gravi quali:

- Meningite – una infezione del tessuto che riveste il cervello e il midollo spinale
- Settlicemia – una infezione del sangue.

Queste infezioni si trasmettono facilmente da persona a persona e se non trattate possono causare morte.

Nimenrix può essere somministrato agli adulti, adolescenti e bambini con età superiore ai 12 mesi.

#### **Come agisce Nimenrix**

Nimenrix aiuta il corpo a produrre la protezione (anticorpi) contro i batteri. Questi anticorpi aiutano a proteggerti contro la malattia.

Nimenrix proteggerà solo contro le infezioni causate dai batteri "*Neisseria Meningitidis*" tipi A, C, W-135 e Y.

### **2. Cosa deve sapere prima di ricevere Nimenrix**

#### **Nimenrix non deve essere somministrato se:**

- se è allergico ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6).

Segni di una reazione allergica possono includere eritema cutaneo pruriginoso, mancanza di respiro e gonfiore del viso o della lingua. **Consulti immediatamente il suo medico se nota una qualsiasi di queste reazioni.**

Se non è sicuro, chieda al medico o all'infermiere prima che venga somministrato Nimenrix.

### **Avvertenze e precauzioni**

Parli con il medico o l'infermiere prima di ricevere questo vaccino se:

- ha una infezione con una temperatura elevata (sopra i 38°C). Se questa condizione si applica al suo caso, la vaccinazione non le verrà fatta fino a quando non si sentirà meglio. Una infezione minore come un raffreddore non dovrebbe essere un problema. Tuttavia parli prima con il medico o l'infermiere.
- Se lei ha problemi di sanguinamento o se lei è soggetto facilmente alla formazione di lividi.

Se quanto sopra la riguarda (o non ne è sicuro), parli con il medico o l'infermiere prima che le venga somministrato Nimenrix.

Nimenrix può non proteggere completamente tutte le persone vaccinate. Se ha un sistema immunitario debole (ad esempio a causa di infezione HIV o da medicinali che influenzano il sistema immunitario) potrebbe non ottenere il massimo beneficio da Nimenrix.

Si può verificare svenimento (soprattutto negli adolescenti) in seguito a, o anche prima di qualsiasi iniezione con ago. Pertanto informi il medico o l'infermiere se lei o il suo bambino siete svenuti con una iniezione precedente.

### **Altri medicinali e Nimenrix**

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi altri vaccini e medicinali senza prescrizione medica.

Nimenrix può non agire al meglio se sta assumendo medicinali che riducono l'efficacia del sistema immunitario.

Nimenrix può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini quali vaccini per epatite A ed epatite B, vaccini per morbillo-parotite-rosolia, vaccini per parotite-morbillo-rosolia-varicella, vaccini coniugati pneumococcici 10-valente o vaccino per l'influenza stagionale non adiuvato.

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

Ogni volta che sia possibile deve essere somministrato contemporaneamente Nimenrix ed un vaccino contenente tetano, come ad esempio DTPa-HBV-IPV/Hib oppure Nimenrix deve essere somministrato almeno un mese prima del vaccino contenente tetano.

Un sito di iniezione differente sarà utilizzato per ogni vaccino.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di ricevere Nimenrix.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

E' improbabile che Nimenrix interferisca con la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Tuttavia non guidi o non usi macchinari se non si sente bene.

### 3. Come usare Nimenrix

#### Come usare il vaccino

Nimenrix verrà somministrato da un medico o da un infermiere.

- Esso verrà iniettato in un muscolo.
- Di solito nella parte superiore del braccio per i bambini, adolescenti e adulti, o nella coscia per i bambini con età compresa tra i 12 e i 23 mesi.

#### Quante volte viene somministrato

La dose raccomandata è una singola iniezione (0,5 ml) di Nimenrix.

Informi il medico se ha ricevuto una precedente iniezione con un altro vaccino meningococcico differente da Nimenrix.

Il medico la informerà se e quando necessita di un'altra dose di Nimenrix, specialmente se lei o suo/a figlio/a:

- ha ricevuto la prima dose a un'età compresa tra 12 e 23 mesi e potrebbe correre un rischio particolare di infezione causata da *Neisseria meningitidis* tipi A, C, W-135 e Y
- aveva un'età superiore a 2 anni quando è stato/a vaccinato/a per la prima volta e potrebbe correre un rischio di infezione causata da *Neisseria meningitidis* tipo A

Se ha altre domande sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con questo medicinale:

#### Molto comune (si può verificare in più di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):

- febbre
- stanchezza (affaticamento)
- mal di testa
- sensazione di sonnolenza
- perdita di appetito
- sensazione di irritabilità
- gonfiore, dolore e rossore al sito di iniezione

#### Comune (si può verificare fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):

- lividi (ematoma) al sito di iniezione
- problemi di stomaco e digestione quali diarrea, vomito e nausea.

#### Non comune (si può verificare fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino):

- eritema cutaneo
- prurito
- prurito
- sensazioni di vertigini
- dolori muscolari
- dolore alle braccia o alle gambe
- stato di malessere generale
- difficoltà a dormire
- diminuzione delle sensazioni o sensibilità, particolarmente nella pelle
- reazioni al sito di iniezione quali prurito, una sensazione di calore o intorpidimento o nodulo duro

#### Raro (si può verificare fino a 1 caso ogni 1000 dosi di vaccino):

- gonfiore e rossore al sito di iniezione; ciò può interessare una vasta area dell'arto sede della vaccinazione

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Nimenrix**

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)
- Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce
- Non congelare
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Nimenrix**

- I principi attivi sono:
 

|  |                |
|--|----------------|
| - Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:            |                |
| <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride I del gruppo A     | 5 microgrammi  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride I del gruppo C     | 5 microgrammi  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride I del gruppo W-135 | 5 microgrammi  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride I del gruppo Y     | 5 microgrammi  |
| <sup>1</sup> coniugato alla proteina vettore tossoide tetanico | 44 microgrammi |
- Gli altri componenti sono:
  - Nella polvere: saccarosio e trometamolo
  - Nel solvente: sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili

### **Descrizione dell'aspetto di Nimenrix e contenuto della confezione**

Nimenrix è una polvere e un solvente per soluzione iniettabile.

Nimenrix viene fornito come polvere bianca, anche compattata, in un flaconcino di vetro monodose e un solvente chiaro ed incolore in una fiala.

Questi devono essere miscelati insieme prima dell'uso. Il vaccino miscelato apparirà come una soluzione chiara incolore.

Nimenrix è disponibile in confezioni da 1, 10 o 100.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Regno Unito

Produttore responsabile del rilascio dei lotti:

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**  
Pfizer PFE, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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

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

**Norge**  
Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 526 100

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

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

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

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

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**Portugal**  
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

**France**  
Pfizer  
Tél +33 1 58 07 34 40

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti di informazioni**

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

-----  
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Il vaccino è solo per uso intramuscolare. Non somministrare per via intravascolare, intradermica o sottocutanea.

Se Nimenrix viene co-somministrato con altri vaccini, devono essere utilizzati diversi siti di iniezione.

Nimenrix non deve essere miscelato con altri vaccini.

**Istruzioni per la ricostituzione del vaccino con il solvente presentato in 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 chiara 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.