

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

NIMENRIX

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju u napunjenoj šprici
Vakcina protiv meningokoka grupe A, C, W-135 i Y, konjugovana

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rastvaranja jedna doza (0,5 ml) vakcine sadrži:

polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> grupe A ¹	5 mikrograma
polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> grupe C ¹	5 mikrograma
polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> grupe W-135 ¹	5 mikrograma
polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> grupe Y ¹	5 mikrograma

¹ konjugovan na tetanusni toksoid nosač proteina 44 mikrograma

Lista svih pomoćnih supstanci navedena je u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
Prašak ili kolačić je bijele boje.
Rastvarač je bistar i bezbojan.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Nimenrix vakcina je namijenjena za aktivnu imunizaciju osoba u dobi od 6 sedmica, protiv invazivnih meningokoknih bolesti uzrokovanih *Neisseria meningitidis* grupama A, C, W-135 i Y.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Nimenrix bi se trebao primjenjivati u skladu sa raspoloživim službenim preporukama.

Primarna imunizacija

Dojenčad u dobi od 6 sedmica do manje od 6 mjeseci: dvije doze, svaka od 0,5 ml, treba primijeniti u intervalu od 2 mjeseca između doza.

Dojenčad starija od 6 mjeseci, djeca, adolescenti i odrasli: treba primijeniti jednokratnu dozu od 0,5 ml. Dodatna primarna doza Nimenrixa može se smatrati prikladnom kod pojedinih osoba (vidi dio 4.4).

Doze docjepljivanja

Nakon dovršetka ciklusa primarne imunizacije u dojenčadi u dobi od 6 sedmica do manje od 12 mjeseci, doza docjepljivanja mora se dati djeci starosti 12 mjeseci uz interval od najmanje 2 mjeseca od posljednjeg cijepjenja Nimenrixom (vidi dio 5.1).

Kod prethodno vakcinisanih pojedinaca u dobi od 12 mjeseci i starijih, Nimenrix se može dati kao doza docjepljivanja ako su primili primarnu vakcinu konjugovano ili jednostavnu polisaharidnu, meningokoknu vakcinu (vidi dijelove 4.4 i 5.1).

Način primjene

Imunizacija bi se trebala vršiti isključivo intramuskularnom injekcijom.

Kod dojenčadi, preporučeno mjesto injekcije je anterolateralni dio bedra. Kod osoba u dobi od godine dana pa nadalje, preporučeno mjesto injekcije je anterolateralni dio bedra ili deltoidni mišić (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti odjeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju drugu pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe

Kako bi se poboljšala sljedljivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Nimenrix se ni pod kojim uslovima ne smije davati intravaskularno, intradermalno ili subkutano.

U skladu sa dobrom kliničkom praksom prije vakcinacije potrebno je izvršiti uvid u medicinsku istoriju (s posebnim osvrtom na prethodne vakcinacije i mogućnost pojave neželjenih efekata) i obaviti klinički pregled.

Uvijek je potrebno osigurati odgovarajući medicinski tretman i nadzor u slučaju rijetke anafilaktičke reakcije koja može uslijediti nakon vakcinacije.

Interkurentna bolest

Vakcinaciju vakcinom Nimenrix bi trebalo odgoditi kod pacijenata koji boluju od teške akutne febrilne bolesti. Prisutnost blaže infekcije, kao što je prehlada, ne bi trebala dovesti do odgađanja vakcinacije.

Sinkopa

Kao psihogeni odgovor na ubod injekcijom, posebno kod adolescenata, nakon, ili čak i prije same vakcinacije može doći do sinkope (gubitka svijesti). Uz nju se može javiti nekoliko neuroloških znakova, kao što su prolazni poremećaji vida, parestezija, tonično-klonični pokreti ekstremiteta tokom oporavka. Važno je uspostaviti uslove, kako bi se izbjeglo ozljeđivanje zbog gubitka svijesti.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

Nimenrix se treba davati s oprezom pacijentima sa trombocitopenijom ili bilo kakvim poremećajem zgrušavanja krvi, jer nakon intramuskularne primjene kod ovih osoba može doći do krvarenja.

Imunodeficijencija

Može se očekivati da se kod bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju ili pacijenata sa imunodeficijencijom neće postići odgovarajući imunološki odgovor.

Kod osoba s nasljednim manjkom komplementa (na primjer, manjak C5 ili C3) i osoba koje primaju terapije koje inhibiraju aktivaciju terminalne komponente komplementa (na primjer, ekulizumab) postoji povećan rizik od invazivne bolesti uzrokovane *Neisseria meningitidis* grupama A, C, W-135 i Y, čak i ako razviju antitijela nakon vakcinacije sa Nimenrixom.

Zaštita od meningokokne bolesti

Nimenrix pruža zaštitu samo od *Neisseria meningitidis* grupe A, C, W-135 i Y. Vakcina neće štiti od drugih grupa *Neisseria meningitidis*.

Zaštitni imunološki odgovor možda se neće postići kod svih vakcinisanih pacijenata.

Učinak prethodne vakcinacije nekonjugovanom polisaharidnom meningokoknom vakcinom

Pacijenti prethodno vakcinisani nekonjugovanom polisaharidnom meningokoknom vakcinom a zatim vakcinisani vakcinom Nimenrix 30 do 42 sedmice kasnije, imali su nižu geometrijsku srednju vrijednost

titra (GMT- *Geometric Mean Titre*) u ispitivanju baktericidnosti seruma mjenjenog koristeći komplement kunića (rSBA-*rabbit complement serum bactericidal assay*) od osoba koje uopšte nisu bile vakcinisane meningokoknom vakcinom u prethodnih 10 godina (vidjeti dio 5.1). Nije poznata klinička važnost ovog opažanja.

Uticaj prisutnosti antitijela protiv tetanusnog toksoida prije vakcinacije

Sigurnost i imunogenost vakcine Nimenrix je procjenjivana nakon ili istovremeno s vakcinom koja sadrži toksoide difterije i tetanusa, acelularni pertusis, inaktivirane polioviruse (tipova 1, 2 i 3), površinski antigen virusa hepatitisa B i poliribozil ribozo fosfat iz *Haemophilus influenzae* tip B konjugovan na toksoid tetanusa (DTaP-HBV-IPV/Hib) u drugoj godini života. Primjena vakcine Nimenrix jedan mjesec poslije primjene vakcine DTaP-HBV-IPV/Hib rezultovala je nižim vrijednostima GMT rSBA za grupu A, C i W-135 u poređenju sa istovremenom primjenom (vidjeti dio 4.5). Nije poznata klinička važnost ovog opažanja.

Imunološki odgovor u dojenčadi u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 mjeseci

Jednokratna doza primijenjena u dobi od 6 mjeseci bila je povezana s nižim titrima u ispitivanju baktericidnosti seruma ljudskog komplementa (hSBA) za grupe W-135 i Y u poređenju sa tri doze primijenjene u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci (vidi dio 5.1). Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Ako se od dojenčeta u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 mjeseci očekuje da bude pod posebnim rizikom od invazivne meningokokne bolesti zbog izloženosti grupama W-135 i Y, treba razmotriti davanje druge primarne doze Nimenrixa nakon intervala od 2 mjeseca.

Imunološki odgovor kod male djece u dobi od 12 do 14 mjeseci

Kod revakcinacije, mala djeca u dobi od 12 do 14 mjeseci imala su slične rSBA odgovore na grupe A, C, W-135 i Y nakon mjesec dana od primjene jedne doze Nimenrixa ili nakon mjesec dana od primjene dvije doze Nimenrixa primijenjene u razmaku od dva mjeseca.

Primjena jedne doze bila je povezana s nižim titrima hSBA za grupe W-135 i Y u poređenju s primjenom dviju doza primijenjenih u razmaku od dva mjeseca. Slični odgovori za grupe A i C primijećeni su nakon jedne ili dvije doze (vidjeti dio 5.1). Klinička važnost nalaza nije poznata. Ako se očekuje da je malo dijete u posebnoj opasnosti od invazivne meningokokne bolesti zbog izloženosti grupama W-135 i Y, potrebno je razmotriti davanje druge doze vakcine Nimenrix nakon intervala od 2 mjeseca. Vezano uz sniženje antitijela protiv grupe A ili C nakon prve doze Nimenrixa kod djece u dobi od 12 do 23 mjeseca, vidjeti dio „Postojanost titra baktericidnih antitijela u serumu“.

Postojanost titra baktericidnih antitijela u serumu

Nakon primjene vakcine Nimenrix javlja se opadanje titara baktericidnih antitijela u serumu protiv grupe A kada se u testu koristi hSBA *assay* (vidjeti dio 5.1). Klinički značaj opadanja titra antitijela protiv grupe A kada se koristi hSBA nije poznata. Međutim, ako se očekuje da je pojedinac u posebnom riziku od izlaganja grupi A i primio je dozu vakcine Nimenrix prije više od godinu dana, može se razmotriti primjena dodatne doze vakcine.

Opadanje titra antitijela tokom vremena primijećena je za grupe A, C, W-135 i Y. Klinička važnost opadanja titra antitijela nije poznata. Primjena dodatne doze vakcine, može se razmotriti kod pojedinaca koji su vakcinisani u ranoj dječijoj dobi i kod kojih još uvijek postoji visok rizik izlaganja meningokoknoj bolesti uzrokovanoj serogrupama A, C, W-135 i Y (vidjeti dio 5.1).

Uticaj vakcine Nimenrix na koncentraciju antitijela protiv tetanusa

Iako je nakon vakcinacije vakcinom Nimenrix uočeno povećanje koncentracije antitijela protiv toksoida tetanusa (TT), Nimenrix ne zamjenjuje imunizaciju za tetanus.

Davanje vakcine Nimenrix zajedno sa ili jedan mjesec prije vakcine koja sadrži tetanus toksoid u drugoj godini života ne ometa odgovor na tetanus toksoid vakcinu niti značajno utiče na sigurnost. Nema dostupnih podataka kod djece nakon 2 godine starosti.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U dojenčadi Nimenrix se može dati istovremeno s kombinovanim vakcinama DTaP-HBV-IPV/Hib i s 10-valentnom konjugovanom pneumokoknom vakcinom.

U dobi od 1 godine i više, Nimenrix se može davati istovremeno sa bilo kojom od sljedećih vakcina: hepatitis A (HAV) i hepatitis B (HBV) vakcine, vakcinom protiv morbila, parotitisa i rubele (MPR), vakcine protiv morbila, parotitisa, rubele i varicela (MPRV), 10-valentna pneumokokna konjugovana vakcina sezonska vakcina protiv gripe bez adjuvansa.

U drugoj godini života, Nimenrix se također može davati istovremeno sa kombinovanim vakcinama protiv difterije, tetanusa, acelularnog pertusisa (DTaP), uključujući kombinaciju DTaP vakcine i vakcine protiv hepatitisa B, poliovirusa (inaktivirano) ili *Haemophilus Influenzae* tipa b (HBV, IPV ili Hib), kao što je DTaP-HBV-IPV/Hib vakcina i 13-valentna konjugovana pneumokokna vakcina.

Kod osoba u dobi od 9 do 25 godina, Nimenrix se može dati istovremeno s dvovalentnom [protiv tipova 16 i 18], rekombinantnom vakcinom protiv humanog papilomavirusa (HPV2).

Kad god je moguće, Nimenrix i vakcina koja sadrži TT, poput vakcine DTaP-HBV-IPV/Hib, treba dati istovremeno ili Nimenrix treba dati najmanje jedan mjesec prije vakcine koja sadrži TT.

Mjesec dana nakon istovremene primjene s 10-valentnom pneumokoknom konjugovanom vakcinom primijećene su niže srednje geometrijske koncentracije antitijela (GMC- *Geometric Mean Antibody Concentration*) i niže GMT antitijela na opsonofagocitnom testu (OPA- *opsonophagocytic assay*) za jedan pneumokokni serotip (18C konjugovan na tetanusni toksoid proteinski nosač). Klinički značaj ovog zapažanja je nepoznat. Istovremena primjena nije imala uticaja na imunološki odgovor na preostalih devet pneumokoknih serotipova.

Kod ispitanika u dobi od 9 do 25 godina, mjesec dana nakon istovremene primjene s kombinovanom vakcinom protiv toksoida tetanusa, difterije (smanjenog sadržaja toksoida) i acelularnog pertusisa, absorbovanog (Tdap), zapažene su niže vrijednosti GMC-a kao odgovor na svaki pojedini antigen pertusisa (toksoid pertusisa [PT], filamentozni hemaglutinin [FHA] i pertaktin [PRN]). Više od 98% ispitanika imalo je koncentracije antitijela protiv PT, FHA ili PRN iznad graničnih vrijednosti praga u testovima. Nije poznata klinička važnost tih opažanja. Istovremena primjena nije imala uticaja na imunološki odgovor na Nimenrix ili antigene tetanusa ili difterije uključene u Tdap.

Ukoliko se Nimenrix daje istovremeno s nekim drugim vakcinama koje se daju injekcijom, uvijek ih treba davati na različita mjesta.

Može se očekivati da se kod pacijenta koji primaju imunosupresivnu terapiju neće postići adekvatan imunološki odgovor.

4.6.Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeno je iskustvo upotrebe vakcine Nimenrix kod trudnica.

Studije na životinjama nisu pokazale direktni ili indirektni štetan efekat na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj djeteta (vidjeti dio 5.3).

Nimenrix bi se trebao koristiti u trudnoći samo kada je to neophodno, i ukoliko potencijalna korist nadmašuje potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se Nimenrix izlučuje u mlijeko.

Nimenrix bi se trebao koristiti tokom dojenja samo ako potencijalna korist preovladava potencijalni rizik.

Plodnost

Studije na životinjama nisu pokazale direktan niti indirektni štetan efekat na plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Nisu provedena istraživanja o uticaju Nimenrix vakcine na sposobnosti pacijenata da voze i upravljaju mašinama. Međutim, neki od neželjenih efekata koji su navedeni u dijelu 4.8 „Neželjeni efekti“, mogu uticati na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost vakcine Nimenrix, prikazana u tabeli dole, zasniva se na dva skupa podataka dobijenih kliničkim ispitivanjima, kako je navedeno:

- Pojedinačna doza primijenjena je kod 9621 ispitanika. Ukupno je uključeno 3079 male djece (u dobi od 12 do 23 mjeseca), 909 djece u dobi od 2 do 5 godina, 990 djece u dobi od 6 do 10 godina, 2317 adolescenata (u dobi od 11 do 17 godina) i 2326 odraslih osoba (u dobi od 18 do 55 godina).
- Podaci dobijeni iz ispitivanja kod dojenčadi u dobi od 6 do 12 nedjelja u vrijeme prve doze (ispitivanje MenACWY-TT-083), 1052 ispitanika primilo je najmanje jednu dozu primarnih serija od 2 ili 3 doze vakcine Nimenrix i 1008 primalo je revakcinaciju u dobi od približno 12 mjeseci.

Sigurnosni podaci takođe su procjenjivani u zasebnom ispitivanju u kojem se jednokratna doza Nimenrixa primijenila kod 274 osoba u dobi od 56 godina i starijih.

Lokalne i opšte nuspojave

U starosnim grupama od 6. do 12. nedjelje i od 12 do 14 mjeseci koje su primile 2 doze vakcine Nimenrix date u razmaku od 2 mjeseca, prva i druga doza povezane su sa sličnom lokalnom i sistemskom reaktogenošću.

Profil lokalnih i opštih nuspojava revakcinacijom vakcinom Nimenrix nakon primarnog vakcinisanja ispitanika starosne dobi od 12 mjeseci do 30 godina vakcinom Nimenrix ili drugim konjugovanim ili nekonjugovanim polisaharidnim meningokoknim vakcinama, bio je sličan profilu lokalnih i opštih nuspojava uočenih nakon primarnog vakcinisanja vakcinom Nimenrix, osim za gastrointestinalne simptome (uključujući proljev, povraćanje i mučninu), koji su bili vrlo česti među ispitanicima u dobi od 6 i više godina.

Tablični popis neželjenih efekata

Neželjeni efekti koji su klasifikovani prema učestalosti pojavljivanja:

Vrlo često: ($\geq 1/10$)
Često: ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
Manje često: ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Rijetko: ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Vrlo rijetko: ($< 1/10\ 000$)

Tabela 1 prikazuje nuspojave prijavljene iz ispitivanja kod ispitanika u dobi od 6 sedmica do 55 godina i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave prijavljene kod ispitanika u dobi od >55 godina bile su slične onima uočenim kod odraslih osoba mlađe dobi.

Klasifikacija organskih sistema	Učestalost	Neželjeni efekti
Poremećaji metabolizma i ishrane	Vrlo često	Gubitak apetita
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često Manje često	Iritabilnost Insomnija Plaćljivost
Poremećaji nervnog sistema	Vrlo često Manje često	Pospanost Glavobolja Hipoestezija Vrtoglavica

Gastrointestinalni poremećaji	Često	Dijareja Povraćanje Mučnina*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Svrbež Osip**
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Manje često	Mialgija Bolovi u ekstremitetima
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Groznica Otečenost na mjestu uboda Bol na mjestu uboda Crvenilo na mjestu uboda Umor
	Često	Hematom injekcionog mjesta*
	Manje često	Slabost Induracija na mjestu uboda Svrbež na mjestu uboda Toplina na mjestu uboda Anestezija na mjestu uboda
	Nepoznato***	opsežno oticanje ekstremiteta na mjestu injiciranja koje se često povezuje s eritemom, a ponekad zahvata i susjedni zglob ili oticanje cijelog ekstremiteta u koji je vakcina injicirana

*Mučnina i hematom na mjestu primjene javili su se pri učestalosti Manje često u dojenčadi

** Osip se pojavio pri učestalosti Često u dojenčadi

***ADR identifikovan nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nema prijavljenih slučajeva predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska grupa: vakcina, meningokokna vakcina
ATC: J07AH08

Nimenrix je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

Antikapsularna meningokokna antitijela pružaju zaštitu protiv meningokoknih bolesti putem kompleksom posredovanog baktericidnog djelovanja. Nimenrix inducira produkciju baktericidnih antitijela protiv kapsularnih polisaharida *Neisseria meningitidis* grupe A, C, W-135 i Y, mjereno testom koji koristi (rSBA ili hSBA).

Imunogenost kod dojenčadi

Dva klinička ispitivanja provedena su u dojenčadi, MenACWY-TT-083 i MenACWY-TT-087.

U MenACWY-TT-083, prva doza primijenjena je u dobi od 6 do 12 sedmica, druga je data nakon intervala od 2 mjeseca i treća doza (revakcinacija) je data u dobi od približno 12 mjeseci. DTaP-HBV-IPV/Hib i 10-valentna pneumokokna vakcina primijenjene su istovremeno. Nimenrix je izazvao odgovor baktericidnih antitijela protiv četiri grupe meningokoka. Odgovor protiv grupe C nije bio niži od onog izazvanog odobrenim MenC-CRM i MenC-TT vakcinama u smislu postotaka rSBA titara ≥ 8 u prvom mjesecu nakon druge doze. Vidjeti Tabelu 2.

Tabela 2: Odgovori baktericidnih antitijela (rSBA* i hSBA) kod dojenčadi nakon 2 doze date u razmaku od 2 mjeseca i nakon revakcinacije u 12. mjesecu (ispitivanje MenACWY-TT-083)**

Meningokok ragrupa	Vakcina		rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	Nakon 2. doze (1)	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131;188)
		Nakon revakcinacije (1)	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4;100)	1007 (836;1214)
C	Nimenrix	Nakon 2. doze (1)	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		Nakon revakcinacije (1)	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	MenC-CRM vakcina	Nakon 2. doze (1)	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Nakon revakcinacije (1)	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	MenC-TT vakcina	Nakon 2. doze (1)	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Nakon revakcinacije (1)	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	Nimenrix	Nakon 2. doze (1)	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Nakon revakcinacije (1)	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)

Y	Nimenrix	Nakon 2. doze (1)	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97.7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Nakon revakcinacije (1)	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

Analiza imunogenosti provedena je na primarnoj kohorti u skladu s protokolom za imunogenost (ATP).
*rSBA testiranje provedeno je u laboratorijima Zavoda za Javno zdravstvo Engleske (PHE) u Ujedinjenom Kraljevstvu

**hSBA testiran u laboratorijima GSK

(1) uzorkovanje krvi provedeno je od 21 do 48 dana nakon vakcinisanja.

Podaci iz MenACWY-TT-083 podržavaju ekstrapolaciju podataka o imunogenosti i doziranju kod dojenčadi u dobi od 12 sedmica do manje od 6 mjeseci.

U MenACWY-TT-087 dojenčad je primala ili jednokratnu primarnu dozu u dobi od 6 mjeseci, nakon čega je slijedila doza docjepljivanja u dobi od 15 do 18 mjeseci (DTPa-IPV/Hib i 10-valentna pneumokokna konjugovana vakcina bili su primijenjeni istovremeno u obje vremenske tačke vakcinacije) ili tri primarne doze u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci nakon čega slijedi doza docjepljivanja u dobi od 15 do 18 mjeseci. Jednokratna primarna doza primijenjena u dobi od 6 mjeseci potakla je snažne rSBA odgovore na grupe A, C, W-135 i Y, mjereno postotkom ispitanika sa rSBA titrima ≥ 8 koji su bili uporedivi s odgovorima nakon posljednje doze primarne serije od tri doze. Doza docjepljivanja proizvela je snažne odgovore uporedive između 2 grupe za doziranje, naspram sve četiri grupe koje su primile meningokoknu vakcinu.

Baktericidni odgovori antitijela u dojenčadi u dobi od 6 mjeseci mjereno mjesec dana nakon jednokratne primarne doze, prije doze docjepljivanja, te mjesec dana nakon doze docjepljivanja prikazani su u Tabeli 3.

Grupa koja je primila meningokoknu vakcinu		rSBA*			hSBA**		
		N	I8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	I8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nakon doze 1 ⁽¹⁾	16 3	98,80% (95,6; 99,9)	1332,9 (1035,2; 1716,2)	59	98,30% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Prije docjepljivanja	13 1	81,70% (74; 87,9)	125,3 (84,4; 186,1)	71	66,20% (54; 77)	21(14; 32)
	Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	13 9	99,30% (96,1; 100)	2762,3 (2310,3; 3302,8)	83	100% (95,7; 100)	1416(1140; 1758)
C	Nakon doze 1 ⁽¹⁾	16 3	99,40% (96,6; 100)	591,6 (482,3; 725,8)	66	100% (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Prije docjepljivanja	13 1	65,60% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,20% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	13 9	99,30% (96,1; 100)	2525,2 (2102,1; 3033,3)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)

Tabela 3: Baktericidni odgovori antitijela (rSBA* i hSBA**) u dojenčadi nakon jedne doze u dobi od 6 mjeseci te nakon doze docjepljivanja u dobi 15-18 mjeseci (ispitivanje MenACWY-TT-087)							
Grupa koja je primila		rSBA*			hSBA**		
W	Nakon doze 1 ⁽¹⁾	16 3	93,90% (89; 97)	1255,9 (917; 1720)	47	87,20% (74,3; 95,2)	137 (78; 238)
	Prije docjepljivanja	13 1	77,90% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	13 9	100% (97,4; 100)	3144,7 (2636,9; 3750,4)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Nakon doze 1 ⁽¹⁾	16 3	98,80% (95,6; 99,9)	1469,9 (1186,5; 1821)	52	92,30% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Prije docjepljivanja	13 1	88,50% (81,8; 93,4)	106,4 (76,4; 148,1)	61	98,40% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	13 9	100% (97,4; 100)	2748,6 (2301,4; 3282,6)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

Analiza imunogenosti provedena je na primarnoj kohorti u skladu s protokolom (ATP) za imunogenost. *rSBA testiranje provedeno je u laboratorijima Zavoda za javno zdravlje Engleske (PHE) u Ujedinjenom Kraljevstvu

**hSBA testiran u Neomedu, Laval, Kanada

⁽¹⁾ uzorkovanje krvi provedeno mjesec dana nakon vakcinacije

Baktericidna aktivnost seruma također je mjerena korištenjem hSBA kao sekundarne mjere ishoda. Iako su slični odgovori u grupama A i C primijećeni s oba rasporeda doziranja, jednokratna primarna doza u dojenčadi u dobi od 6 mjeseci povezana je s nižim hSBA odgovorima na grupe W-135 i Y mjereno prema procentu ispitanika s titrima hSBA ≥ 8 [87,2% (95% CI: 74,3, 95,2) odnosno 92,3% (95% CI: 81,5, 97,9)] u poređenju sa tri primarne doze u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci [100% (95% CI: 96,6, 100) i 100% (odnosno 95% CI: 97,1, 100)] (vidi dio 4.4). Nakon doze docjepljivanja, titri hSBA za sve četiri serogrupe bili su usporedivi između dva rasporeda doziranja.

Imunogenost kod male djece starosne dobi od 12 do 23 mjeseca

U kliničkim studijama MenACWY-TT-039 i MenACWY-TT-040, jednokratna doza vakcine Nimenrix potakla je rSBA odgovore protiv četiri meningokokne grupe, s odgovorom protiv grupe C koji se mogu uporediti s onima koje je postigla odobrena vakcina MenC-CRM u smislu postotaka s rSBA titrima ≥ 8 (Tabela 4).

Tabela 4: Odgovori baktericidnih antitijela (rSBA*) kod male djece starosne dobi od 12-23 mjeseca

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

Analiza imunogenosti je provedena na ATP kohorti za imunogenost.

⁽¹⁾ uzorci krvi uzeti od 42 do 56 dana nakon vakcinacije.

⁽²⁾ uzorci krvi uzeti od 30 do 42 dana nakon vakcinacije.

*testirano u GSK laboratorijama

U studiji MenACWY-TT-039, kao sekundarna mjera ishoda, također je mjerena baktericidna aktivnost u (hSBA) (Tabela 5).

Tabela 5: Odgovori baktericidnih antitijela (hSBA*) kod male djece starosne dobi od 12-23 mjeseca

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

Analiza imunogenosti je provedena na ATP kohort za imunogenost.

⁽¹⁾ uzorci krvi uzeti od 42 do 56 dana nakon vakcinacije

*testirano u GSK laboratorijama

U Men ACWY-TT-104 ispitivanju imunološki odgovor nakon jedne ili dvije doze Nimenrixa date u razmaku od 2 mjeseca, procijenjen je jedan mjesec nakon zadnje vakcinacije. Nimenrix je potakao baktericidne odgovore protiv sve četiri grupe koje su slične u smislu % s rSBA titrom ≥8 i GMT nakon jedne ili dvije doze (Tabela 6).

Tabela 6. Odgovori baktericidnih antitijela (rSBA*) kod male djece od 12 do 14 mjeseci

Meningokok grupe	Vakcina	Vrijeme	Studija MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix 1 doza	Nakon 1. doze	180	97,8 % (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)
		Nakon 2. doze	150	98,0 % (943; 99,6)	1176 (922; 1501)
	Nimenrix 2 doza	Nakon 1. doze	158	96,8 % (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)
C	Nimenrix 1 doza	Nakon 1. doze	179	95,0 % (90,7; 97,7)	452 (346; 592)
		Nakon 2. doze	150	98,7 % (95,3; 99,8)	639 (522; 783)
	Nimenrix 2 doza	Nakon 1. doze	157	95,5 % (91,0; 98,2)	369 (281; 485)
W-135	Nimenrix 1 doza	Nakon 1. doze	180	95,0 % (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)
		Nakon 2. doze	150	100 % (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)
	Nimenrix 2 doza	Nakon 1. doze	158	94,9 % (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)
Y	Nimenrix 1 doza	Nakon 1. doze	180	92,8 % (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)
		Nakon 2. doze	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)
	Nimenrix 2 doza	Nakon 1. doze	157	93,6 % (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)

Analiza imunogenosti provedena je na kohorti prema protokolu (ATP) za imunogenost.

⁽¹⁾ uzorkovanje krvi provedeno 21-48 dana nakon vakcinacije

*testirano u laboratorijima Zavoda za javno zdravstvo Engleske

U ispitivanju MenACWY-TT-104, serumaska baktericidna aktivnost također je mjerena pomoću hSBA kao sekundarna mjera ishoda. Nimenrix je potakao baktericidne odgovore protiv grupa W-135 i Y koji su bili viši u smislu % s hSBA titrom ≥8 kada su date dvije doze u odnosu na davanje jedne doze. Slični odgovori u smislu % s hSBA titrom ≥8 primijećeni su kod grupa A i C (Tabela 7).

Tabela 7: Odgovori baktericidnih antitijela (hSBA)* kod male djece u dobi od 12 do 14 mjeseci

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

Analiza imunogenosti provedena je na kohorti prema protokolu (ATP) za imunogenost.

⁽¹⁾ uzorkovanje krvi provedeno 21-48 dana nakon vakcinisanja

*testirano u laboratorijima GSK

Postojanost imunološkog odgovora procjenjivana je pomoću rSBA i hSBA do 5 godina, kod djece primarno vakcinisane u ispitivanju MenACWYTT-027 (Tabela 8).

Tabela 8: Petogodišnji podaci o postojanosti kod male djece vakcinisane u dobi od 12-23 mjeseca (ispitivanje MenACWY-TT-032; produžetak ispitivanja 027)

Mening okokne grupe	Vakcina	Vrem. tačka (godin a)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	4	45	64.4% (48.8; 78.1)	35.1 (19.4;63.4)	44	52.3% (36.7; 67.5)	8.8 (5.4; 14.2)
		5	49	73.5% (58.9; 85.1)	37.4 (22.1;63.2)	45	35.6% (21.9; 51.2)	5.2 (3.4; 7.8)
C	Nimenrix	4	45	97.8% (88.2; 99.9)	110 (62.7; 192)	45	97.8% (88.2; 99.9)	370 (214; 640)
		5	49	77.6% (63.4; 88.2)	48.9 (28.5;84.0)	48	91.7% (80.0; 97.7)	216 (124; 379)
	MenC CRM vakcina	4	10	80.0% (44.4; 97.5)	137 (22.6; 832)	10	70.0% (34.8; 93.3)	91.9 (9.8; 859)
		5	11	63.6% (30.8; 89.1)	26.5 (6.5; 107)	11	90.9% (58.7; 99.8)	109 (21.2; 557)
W-135	Nimenrix	4	45	60.0% (44.3; 74.3)	50.8 (24.0;108)	45	84.4% (70.5; 93.5)	76.9 (44.0; 134)
		5	49	34.7% (21.7;49.6)	18.2 (9.3;35.3)	46	82.6% (68.6;92.2)	59.7 (35.1; 101)
Y	Nimenrix	4	45	62.2% (46.5;76.2)	44.9 (22.6;89.3)	41	87.8% (73.8;95.9)	74.6 (44.5;125)
		5	49	42.9% (28.8; 57.8)	20.6 (10.9;39.2)	45	80.0% (65.4; 90.4)	70.6 (38.7; 129)

Postojanost imunogenosti analizirana je korištenjem ATP-kohorte u petoj godini. Pristranost pri odabiru, uglavnom zbog revakcinacije ispitanika s grupom C rSBA titrima <8 i njihovim isključenjem iz sljedeće(ih) vremenske(ih) tačke(i), može dovesti do precjenjivanja titara.

* ispitivanje rSBA provedeno je u laboratorijima Javnog zdravstva Engleske u Velikoj Britaniji

** ispitano u laboratorijima kompanije GSK

Imunogenost kod djece u dobi od 2 do 10 godina

U ispitivanju MenACWY-TT-081, djelotvornost vakcine Nimenrix bila je ista onoj druge odobrene vakcine MenC-CRM u smislu odgovora vakcine na grupu C [94,8% (95% CI: 91,4; 97,1) odnosno 95,7% (95% CI: 89,2; 98,8)] i nižeg GMT u skupini koja je primala Nimenrix [2795 (95% CI: 2393; 3263)] naspram onog u skupini koja je primala vakcinu MenC-CRM [5292 (95% CI: 3815; 7340)].

U MenACWY-TT-038 ispitivanju djelotvornosti vakcina Nimenrix bila je ista odobrenoj vakcini ACWY-PS u pogledu odgovora vakcine na četiri grupe (A, C, W-135 i Y) (vidjeti Tabelu 9).

Tabela 9: Odgovori baktericidnih antitijela (rSBA*) na Nimenrix i vakcinu ACWY-PS kod djece u dobi od 2 do 10 godina mjesec dana nakon vakcinacije (ispitivanje MenACWY-TT-038)

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

Analiza imunogenosti je provedena na ATP-kohorti za imunogenost.

VR: odgovor na vakcinu definisan kao omjer ispitanika sa:

□ titrima rSBA \geq 32 u inicijalno seronegativnih ispitanika (tj. titar pred vakcinisanje rSBA $<$ 8)

□ barem četverostrukim povećanjem u titrima rSBA od statusa prije vakcinisanja do statusa nakon vakcinisanja za inicijalno seropozitivne ispitanike (tj. titar prije vakcinisanja rSBA \geq 8)

* ispitano u laboratorijima kompanije GSK

Postojanost imunološkog odgovora procijenjena je kod djece koja su primarno vakcinisana u ispitivanju MenACWY-TT-081 (Tabela 10).

Tabela 10. Podaci o postojanosti nakon 44 mjeseca kod djece vakcinisane u dobi od 2 do 10 godina pri vakcinaciji (Ispitivanje MenACWY-TT-088; produžetak ispitivanja 081)

Meningo kokna grupa	Vakcina	Vrem. tačka (mjeseci)	rSBA*			hSBA**		
			N	\geq 8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	\geq 8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	32	193	86,5% (80,9;91,0)	196 (144; 267)	90	25,6% (16,9; 35,8)	4,6 (3,3; 6,3)
		44	189	85,7% (79,9; 90,4)	307 (224; 423)	89	25,8% (17,1; 36,2)	4,8 (3,4; 6,7)
C	Nimenrix	32	192	64,6% (57,4; 71,3)	34,8 (26,0; 46,4)	90	95,6% (89,0; 98,8)	75,9 (53,4; 108)
		44	189	37,0% (30,1; 44,3)	14,5 (10,9; 19,2)	82	76,8% (66,2; 85,4)	36,4 (23,1;57,2)
	vakcina MenC- CRM	32	69	76,8% (65,1; 86,1)	86,5 (47,3; 158)	33	90,9% (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 196)
		44	66	45,5% (33,1; 58,2)	31,0 (16,6; 58,0)	31	64,5% (45,4; 80,8)	38,8 (13,3; 113)
W-135	Nimenrix	32	193	77,2% (70,6; 82,9)	214 (149;307)	86	84,9% (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101)
		44	189	68,3% (61,1; 74,8)	103 (72,5; 148)	87	80,5% (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	Nimenrix	32	193	81,3% (75,1; 86,6)	227 (165; 314)	91	81,3% (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119)
		44	189	62,4% (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114)	76	82,9% (72,5; 90,6)	127 (78,0; 206)

Analiza imunogenosti provedena je na ATP-kohorti za postojanost, prilagođeno za svaku vremensku tačku.

* ispitivanje rSBA provedeno je u laboratorijima Javnog zdravstva Engleske u Velikoj Britaniji

** ispitano u laboratorijima kompanije GSK

Postojanost imunološkog odgovora je procijenjena pomoću hSBA jednu godinu nakon vakcinisanja djece u dobi od 6 do 10 godina koja su primarno vakcinisana u ispitivanju MenACWY-TT-027 (Tabela 11) (vidjeti dio 4.4).

Tabela 11: Podaci o postojanosti jedan mjesec i jednu godinu nakon vakcinisanja (hSBA*) kod djece u dobi od 6 do 10 godina

Mening okokna grupa	Vakcina	1 mjesec nakon vakcinacije (ispitivanje MenACWY-TT-027)			Postojanost nakon 1 godine (ispitivanje MenACWY-TT-028)		
		N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Nimenrix	105	80,0 % (71,1; 87,2)	53,4 (37,3;76,2)	104	16,3% (9,8; 24,9)	3,5 (2,7; 4,4)
	ACWY-PS	35	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)	35	5,7% (0,7; 19,2)	2,5 (1,9; 3,3)
C	Nimenrix	101	89,1% (81,3; 94,4)	156 (99,3; 244)	105	95,2% (89,2; 98,4)	129 (95,4;176)
	ACWY-PS	38	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)	31	32,3% (16,7; 51,4)	7,7 (3,5; 17,3)
W-135	Nimenrix	103	95,1% (89,0; 98,4)	133 (99,9;178)	103	100% (96,5; 100)	257 (218; 302)
	ACWY-PS	35	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)	31	12,9% (3,6; 29,8)	3,4 (2,0; 5,8)
Y	Nimenrix	89	83,1% (73,7; 90,2)	95,1 (62,4; 145)	106	99,1% (94,9; 100)	265 (213; 330)
	ACWY-PS	32	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)	36	33,3% (18,6; 51,0)	9,3 (4,3; 19,9)

Analiza imunogenosti je provedena na ATP-kohorti za postojanost.

* ispitano u laboratorijima kompanije GSK

Imunogenost kod adolescenata od 11-17 godina i kod odraslih ≥ 18 godina

U dvije kliničke studije sprovedene na adolescentima od 11 do 17 godina starosti (studija MenACWY-TT-036) i na odraslima od 18 do 55 godine starosti (MenACWY-TT-035), primijenjena je ili jedna doza vakcine Nimenrix ili jedna doza ACWY-PS vakcine.

Pokazano je da Nimenrix nije imunološki inferioran u odnosu na ACWY-PS vakcinom u pogledu odgovora na vakcinu kako je definisano u tabeli ispod (Tabela 12).

Tabela 12. Odgovori baktericidnih antitijela (rSBA*) na Nimenrix i ACWY-PS vakcinu kod adolescenata starosne dobi od 11 do 17 godina i kod odraslih ≥ 18 godina, 1 mjesec nakon vakcinacije

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

Analiza imunogenosti se zasniva na ATP kohortama za imunogenost.

VR: odgovor na vakcinu

*testirano u GSK laboratorijama

Postojanost imunološkog odgovora je procjenjivana do 5 godina nakon vakcinacije adolescenata koji su primarno vakcinisani u ispitivanju MenACWY-TT-036 (Tabela 13).

Tabela 13: Petogodišnji podaci postojanosti (rSBA*) kod adolescenata vakcinisanih u dobi od 11 do 17 godina

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

Analiza imunogenosti je provedena na ATP-kohorti za postojanost prilagođenu za svaku vremensku tačku.

* ispitivanje rSBA provedeno je u PHE laboratorijima u Velikoj Britaniji.

Postojanost imunološkog odgovora je procjenjivana pomoću hSBA do pet godina nakon vakcinacije adolescenata i odraslih koji su inicijalno vakcinisani u ispitivanju MenACWY-TT-052 (Tabela 14) (vidjeti dio 4.4).

Tabela 14: 1 mjesec nakon vakcinisanja (ispitivanje MenACWY-TT-052) i petogodišnji podaci (ispitivanje MenACWY-TT-059) o postojanosti (hSBA*) kod adolescenata i odraslih u dobi od 11 do 25 godina

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

		5.godina	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)
--	--	----------	-----	--------------------	----------------

Analiza imunogenosti je provedena na ATP-kohorti za postojanost, prilagođeno za svaku vremensku tačku.

* ispitano u laboratorijima kompanije GSK

U zasebnom je ispitivanju (MenACWY-TT-085) jedna doza vakcine Nimenrix primijenjena kod 194 odrasla Libanonca u dobi od 56 godina ili više (uključujući 133 ispitanika u dobi od 56 do 65 godina i u 61 ispitanika starijeg od 65 godina). Postotak ispitanika s titrima rSBA (mjereno u GSK-ovim laboratorijima) ≥ 128 prije vakcinacije bio je u rasponu od 45% (grupa C) do 62% (grupa Y). Ukupno gledano mjesec dana nakon vakcinisanja postotak vakcina s titrovima rSBA ≥ 128 bio je u rasponu od 93% (grupa C) do 97% (grupa Y). U podskupini u dobi iznad 65 godina postotak vakcina s titrima ≥ 128 mjesec dana nakon vakcinacije bio je u rasponu od 90% (grupa A) do 97% (grupa Y).

Odgovor na revakcinaciju kod ispitanika koji su prethodno vakcinisani konjugovanom meningokoknom vakcinom protiv bakterije *Neisseria meningitidis*

Odgovor na revakcinaciju vakcinom Nimenrix kod ispitanika koji su prethodno vakcinisani monovalentnom (MenC-CRM) ili četverovalentnom konjugovanom vakcinom protiv meningokoka (MenACWT-TT) ispitivano je kod ispitanika u dobi od 12 mjeseci i starijih koji su primili revakcinaciju. Zabilježeni su robustni anamnestički podaci odgovora na antitijela kod primarnog vakcinisanja.

Odgovor na Nimenrix kod ispitanika koji su prethodno vakcinisani nekonjugovanom polisahardnom vakcinom protiv bakterije *Neisseria meningitidis*

U ispitivanju MenACWY-TT-021 provedenom na ispitanicima u dobi od 4,5 do 34 godine, imunogenost vakcine Nimenrix date između 30 i 42 mjeseca nakon vakcinisanja vakcinom ACWY-PS je upoređivana s imunogenosti vakcine Nimenrix date ispitanicima iste dobi koji tokom prethodnih deset godina nisu bili vakcinisani niti jednom meningokoknom vakcinom. Imunološki odgovor (rSBA titar ≥ 8) je zapažen u svim grupama (A, C, W-135, Y) kod svih ispitanika bez obzira na prethodnu vakcinaciju meningokoknom vakcinom. rSBA GMTi su bili značajno niži kod ispitanika koji su 30 do 42 mjeseca prije vakcine Nimenrix primili dozu ACWY-PS vakcinu, međutim 100% ispitanika je dostiglo rSBA titre ≥ 8 za sve četiri grupe meningokoka (A, C, W-135, Y) (vidjeti dio 4.4).

Djeca (2 - 17 godina) s anatomskom ili funkcionalnom asplenijom

Ispitivanje MenACWY-TT-084 uporedilo je imunološke odgovore na dvije doze vakcine Nimenrix date u razmaku od dva mjeseca skupini od 43 ispitanika u dobi od 2 do 17 godina sa anatomskom ili funkcionalnom asplenijom i skupini od 43 ispitanika iste dobi s normalnom funkcijom slezene. Mjesec dana nakon prve doze vakcine i mjesec dana nakon druge doze, slični postotci ispitanika u ove dvije skupine imali su rSBA titre $\geq 1:8$ i $\geq 1:128$ te hSBA titre $\geq 1:4$ i $\geq 1:8$.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nije primjenljivo.

5.3. Preklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja lokalne podnošljivosti, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, razvojne/reproduktivne toksičnosti, te ispitivanja plodnosti.

6.FARMACEUTSKE POJEDINOSTI

6.1.Popis pomoćnih supstanci

Prašak:

saharoza,
trometamol

Rastvarač:

natrijum hlorid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

U nedostatku komparativnih studija, ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima.

6.3. Rok trajanja

4 godine.

Nakon rekonstitucije:

Nakon rastvaranja, vakcinu treba upotrijebiti odmah. Iako se odgoda ne preporučuje, dokazana je stabilnost vakcine pri 30°C unutar 8 sati nakon rekonstrukcije. Ako se ne upotrijebi unutar 8 sati, vakcina se ne smije primijeniti.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru na temperaturi od (2°C -8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Način čuvanja nakon rekonstitucije vakcine vidjeti u Poglavlju 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u bočici (staklo tip I) sa čepom (butil) i rastvarač u napunjenoj šprici sa čepom klipa (butil guma).

Pakovanje od 1 vakcine sa 2 igle.

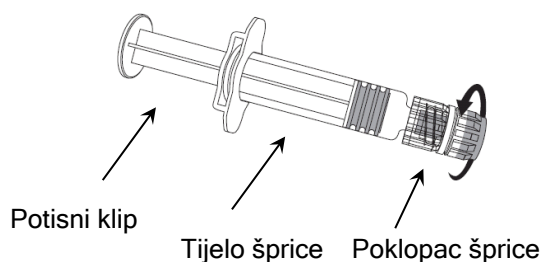
6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Uputstvo za rastvaranje vakcine sa rastvaračem dostavljenim u napunjenoj šprici.

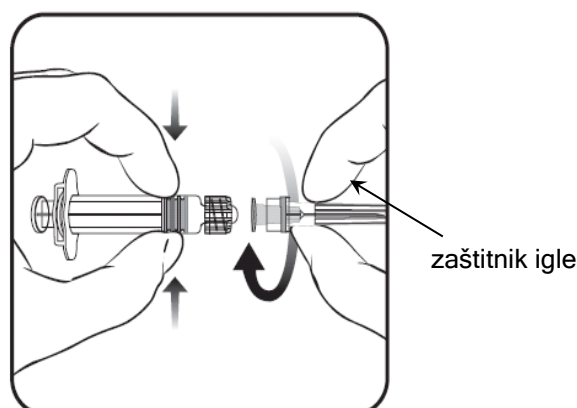
Vakcina Nimerix se prije upotrebe mora rastvoriti dodavajući cijeli sadržaj rastvarača u napunjenoj šprici u bočicu koja sadrži prah.

Pričvrstiti iglu na špicu kao što je prikazano na slici ispod. Međutim, igla koja je priložena uz vakcinu Nimerix može biti neznatno drugačija (bez navoja zavrtnja) nego igla koja je opisana na slici. U tom slučaju iglu treba pričvrstiti bez zavrtnja.

1. Držeći tijelo šprice u jednoj ruci (izbjegavajući držanje potisnog klipa šprice), odvrnuti poklopac šprice okrećući u smjeru suprotnom od kazaljke na satu



2. Pričvrstiti iglu na špicu uvrnuti iglu u smjeru kazaljke na satu na špicu dok ne osjetite da je zavrtnuto do kraja (vidjeti sliku)
3. Skinuti zaštitnik igle koji tom prilikom može biti malo krut.



**Odobreno
ALMBIH
2.4.2020.**

4. Dodati rastvarač u prašak. Nakon dodatka rastvarača u prašak, miksturu treba snažno protresti sve dok se prašak potpuno ne rastvori u rastvaraču.

Rastvorena vakcina je bistar bezbojan rastvor.

Prije upotrebe, rastvorena vakcina se treba vizuelno ispitati na prisustvo stranih čestica i/ili promjena u fizičkim aspektima vakcine. U slučaju da se nešto od ovoga primjeti, vakcinu treba baciti. Nakon rastvaranja, vakcina se mora odmah upotrijebiti.

Za upotrebu vakcine treba koristiti novu iglu.

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba odlagati u skladu sa lokalnim zahtjevima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište):

Pfizer Luxembourg S.A.R.L,
51 Avenue J.F Kennedy, L-1855, Luxembourg, Luksemburg

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (puštanje serije gotovog lijeka u promet)

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

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Pfizer BH d.o.o
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA

04-07.3-2-7181/18 od 15.02.2019.