

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nimenrix prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv meningokoka grupa A, C, W-135 i Y, konjugirano

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,5 ml) cjepiva 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

¹konjugirano na tetanusni toksoid proteinski nosač 44 mikrograma

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak ili kolačić je bijel.

Otapalo je bistro i bezbojno.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nimenrix je indiciran za aktivnu imunizaciju osoba u dobi od 6 tjedana nadalje protiv invazivne meningokokne bolesti koju uzrokuje *Neisseria meningitidis* grupa A, C, W-135 i Y.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Nimenrix treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

Primarna imunizacija

Dojenčad u dobi od 6 tjedana do manje od 6 mjeseci: dvije doze, svaka od 0,5 ml, trebaju se primijeniti uz interval od 2 mjeseca između dviju doza.

Dojenčad u dobi od 6 mjeseci, djeca, adolescenti i odrasli: treba primijeniti jednokratnu dozu od 0,5 ml.

Dodatna primarna doza cjepiva Nimenrix može se smatrati prikladnom u pojedinim osoba (vidjeti dio 4.4).

Docjepljivanja

Podaci o dugoročnoj postojanosti protutijela nakon cijepljenja cjepivom Nimenrix dostupni su do 10 godina nakon cijepljenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Nakon završetka ciklusa primarne imunizacije u dojenčadi u dobi od 6 tjedana do manje od 12 mjeseci potrebno je primijeniti docjepljivanje u dobi od 12 mjeseci uz interval od najmanje 2 mjeseca nakon zadnjeg cijepljenja cjepivom Nimenrix (vidjeti dio 5.1).

Nimenrix se može primijeniti kao docjepljivanje u prethodno cijepljenih osoba u dobi od 12 mjeseci i starijih ako su primili primarno cijepljenje konjugiranim ili nekonjugiranim polisaharidnim meningokoknim cjepivom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Način primjene

Cijepljenje se smije provesti samo intramuskularnom injekcijom.

U dojenčadi preporučeno mjesto injekcije je anterolateralni dio bedra. U pojedinaca 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 dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Nimenrix se ni pod kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno, intradermalno ili supkutano.

Dobra klinička praksa je prije cijepljenja pregledati povijest bolesti (osobito obzirom na prethodna cijepljenja i moguće javljanje nuspojava) i obaviti klinički pregled.

Uvijek valja osigurati odgovarajući medicinski tretman i nadzor u slučaju rijetke anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Interkurentna bolest

Cijepljenje cjepivom Nimenrix treba odgoditi u osoba s teškom akutnom bolešću praćenom vrućicom. Prisutnost blaže infekcije, poput prehlade, ne bi trebala biti razlogom za odgađanje cijepljenja.

Sinkopa

Kao psihogeni odgovor na ubod injekcijom, osobito u adolescenata, nakon ili čak i prije samog cijepljenja može doći do sinkope (gubitka svijesti). Uz nju se može javiti nekoliko neuroloških znakova poput prolaznog poremećaja vida, parestezija i toničko-kloničkih pokreta udova tijekom oporavka. Važno je uspostaviti postupke kako bi se izbjeglo ozljeđivanje zbog gubitka svijesti.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

Nimenrix treba primijeniti s oprezom u osoba s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem zgrušavanja krvi, jer nakon intramuskularne primjene u ovih osoba može doći do krvarenja.

Imunodeficijencija

Može se očekivati da se u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju ili u bolesnika s 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 protutijela nakon cijepljenja Nimenrixom.

Zaštita od meningokokne bolesti

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

Zaštitni imunološki odgovor možda se neće postići kod svih cijepljenika.

Učinak prethodnog cijepljenja nekonjugiranim polisaharidnim meningokoknim cjevivom

Osobe koje su prethodno cijepljene nekonjugiranim polisaharidnim meningokoknim cjevivom i 30 do 42 mjeseca kasnije cjevivom Nimenrix, imale su nižu geometrijsku srednju vrijednost titra (GMT – *Geometric Mean Titre*) mjerenu u ispitivanju baktericidnosti seruma korištenjem komplementa kunića (rSBA – *rabbit complement serum bactericidal assay*) od osoba koje uopće nisu bile cijepljene meningokoknim cjevivom u prethodnih 10 godina (vidjeti dio 5.1). Nije poznata klinička važnost ovog opažanja.

Učinak prisutnosti protutijela protiv tetanusnog toksoida prije cijepljenja

Sigurnost i imunogenost cjeviva Nimenrix je procjenjivana kad je primijenjen nakon ili istodobno s cjevivom koje sadrži toksoide difterije i tetanusa, nestanični pertusis, inaktivirane polioviruse (tipova 1, 2 i 3), površinski antigen virusa hepatitisa B i poliribozilribitolfosfat iz *Haemophilus influenzae* tip B konjugiran na toksoid tetanusa (DTaP-HBV-IPV/Hib) u drugoj godini života. Primjena cjeviva Nimenrix jedan mjesec nakon cjeviva DTaP-HBV-IPV/Hib, rezultirala je nižim GMT rSBA za grupu A, C i W-135 u usporedbi s istodobnom 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

Primjena jednokratne doze u dobi od 6 mjeseci bila je povezana s nižim titrima baktericidnih protutijela u serumu mjenjenih s humanim komplementom (hSBA) za grupe W-135 i Y u usporedbi s primjenom tri doze u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci (vidjeti dio 5.1). Klinička važnost ovog opažanja nije poznata. Ako se očekuje da je dojenče u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 mjeseci u posebnoj opasnosti od invazivne meningokokne bolesti zbog izloženosti grupama W-135 i/ili Y, potrebno je razmotriti davanje druge primarne doze cjeviva Nimenrix nakon intervala od 2 mjeseca.

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

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

Primjena jedne doze bila je povezana s nižim titrima hSBA za grupe W-135 i Y u usporedbi s primjenom dviju doza danih 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 ovog opažanja nije poznata. Ako se očekuje da je malo dijete u posebnoj opasnosti od invazivne meningokokne bolesti zbog izloženosti grupama W-135 i/ili Y, potrebno je razmotriti davanje druge doze cjeviva Nimenrix nakon intervala od 2 mjeseca. Vezano uz sniženje protutijela protiv grupe A ili C nakon prve doze cjeviva Nimenrix u djece u dobi od 12 do 23 mjeseca, vidjeti dio „Postojanost titra serumskih baktericidnih protutijela“.

Postojanost titra serumskih baktericidnih protutijela

Nakon primjene cjeviva Nimenrix javlja se opadanje titara serumskih baktericidnih protutijela protiv grupe A kada se koristi hSBA (vidjeti dio 5.1). Klinička važnost ovog opažanja nije poznata. Međutim, ako se očekuje da je pojedinac u osobitom riziku od izlaganja grupi A i primio je dozu cjeviva Nimenrix prije više od godine dana, može se razmotriti docjepljivanje.

Opadanje titra protutijela tijekom vremena primijećeno je za grupe A, C, W-135 i Y. Klinička važnost ovog opažanja nije poznata. Docjepljivanje se može razmotriti u pojedinaca koji su cijepljeni kao

manja djeca i u kojih još uvijek postoji visok rizik izlaganja meningokoknoj bolesti uzrokovanoj grupama A, C, W-135 ili Y (vidjeti dio 5.1).

Učinak cjepiva Nimenrix na koncentracije protutijela protiv tetanusa

Iako je nakon cijepljenja cjepivom Nimenrix uočen porast koncentracije protutijela protiv toksoida tetanusa (TT), Nimenrix ne zamjenjuje imunizaciju za tetanus.

Davanje cjepiva Nimenrix zajedno sa ili mjesec dana prije cjepiva koje sadrži TT u drugoj godini života ne umanjuje odgovor na TT, niti značajno utječe na sigurnost. Nema dostupnih podataka u djece nakon 2 godine starosti.

Sadržaj natrija

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U dojenčadi Nimenrix se može dati istodobno s kombiniranim cjepivima DTaP-HBV-IPV/Hib i s 10-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U dobi od 1 godine i više, Nimenrix se može dati istodobno s bilo kojim od sljedećih cjepiva: cjepivo protiv hepatitisa A (HAV) i hepatitisa B (HBV), cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (MPR), cjepivo protiv morbila, parotitisa, rubele i varičela (MPRV), 10-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo ili cjepivo protiv sezonske gripe bez adjuvansa.

U drugoj godini života, Nimenrix se također može dati istodobno s kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa i nestaničnog pertusisa (DTaP), uključujući kombinaciju DTaP cjepiva i cjepiva protiv hepatitisa B, dječje paralize (inaktivirano) ili *Haemophilus influenzae* tipa b (HBV, IPV ili Hib), kao što je cjepivo DTaP-HBV-IPV/Hib i 13-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 9 do 25 godina Nimenrix se može dati istodobno s dvovalentnim [protiv tipova 16 i 18], rekombinantnim cjepivom protiv humanog papilomavirusa (HPV2).

Kad god je moguće, Nimenrix i cjepivo koje sadrži TT, poput cjepiva DTaP-HBV-IPV/Hib, treba dati istodobno, ili Nimenrix treba dati najmanje jedan mjesec prije cjepiva koje sadrži TT.

Mjesec dana nakon istodobne primjene s 10-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom zamijećene su niže geometrijske srednje vrijednosti koncentracija (GMC – *Geometric Mean Antibody Concentration*) i niže GMT protutijela na opsonofagocitnom testu (OPA – *opsonophagocytic assay*) za jedan pneumokokni serotip (18C konjugiran na tetanusni toksoid proteinski nosač). Nije poznata klinička važnost tog zapažanja. Istodobna primjena nije imala utjecaja na imunološki odgovor na preostalih devet pneumokoknih serotipova.

U ispitanika u dobi od 9 do 25 godina, mjesec dana nakon istodobne primjene s kombiniranim cjepivom protiv tetanusa (toksoidom), difterije (smanjenog sadržaja toksoida) i pertusisa (nestaničnim), adsorbiranim (engl. *tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine*; Tdap), zamijećene su niže vrijednosti GMC-a kao odgovor na svaki pojedini antigen pertusisa (toksoid pertusisa [engl. *pertussis toxoid*, PT], filamentozni hemaglutinin [FHA] i pertaktin [PRN]). Više od 98% ispitanika imalo je koncentracije protutijela protiv PT-a, FHA-a ili PRN-a iznad graničnih vrijednosti praga u testovima. Nije poznata klinička važnost tih opažanja. Istodobna primjena nije imala utjecaja na imunološki odgovor na Nimenrix ili antigene tetanusa ili difterije uključene u Tdap.

Ako se Nimenrix treba dati istodobno s nekim drugim cjepivom koje se daje injekcijom, uvijek ih treba davati na različita mjesta.

Može se očekivati da se u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju neće postići adekvatan imunološki odgovor.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni cjepiva Nimenrix u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Nimenrix u trudnoći treba davati samo u slučajevima kada postoji jasna potreba i kada moguća korist nadilazi moguće rizike za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Nimenrix u majčino mlijeko.

Nimenrix tijekom dojenja treba davati samo u slučajevima kada moguća korist nadilazi moguće rizike.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju cjepiva Nimenrix na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka koji su navedeni u dijelu 4.8 "Nuspojave", mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost cjepiva Nimenrix prikazana u tablici ispod temelji se na dva skupa podataka dobivena u kliničkim ispitivanjima kako je navedeno:

- Objedinjena analiza podataka za 9621 ispitanika koji su primili jednokratnu dozu Nimenrixa. 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 dobiveni tijekom ispitivanja u dojenčadi u dobi od 6 do 12 tjedana u vrijeme prve doze (ispitivanje MenACWY-TT-083); 1052 ispitanika primilo je najmanje jednu dozu primarnih serija od 2 ili 3 doze cjepiva Nimenrix i 1008 primalo je docjepljivanje u dobi od približno 12 mjeseci.

Podaci o sigurnosti primjene također su bili procijenjeni u zasebnom ispitivanju u kojem je jednokratna doza cjepiva Nimenrix bila primijenjena u 274 pojedinca u dobi od 56 godina i starijih.

Lokalne i opće nuspojave

U dobnim skupinama od 6. do 12. tjedna i od 12 do 14 mjeseci koje su primile 2 doze cjepiva Nimenrix dane u razmaku od 2 mjeseca, prva i druga doza povezane su sa sličnom lokalnom i sistemskom reaktogenošću.

Profil lokalnih i općih nuspojava docjepljivanja cjepivom Nimenrix u ispitanika u dobi od 12 mjeseci do 30 godina nakon primarnog cijepjenja cjepivom Nimenrix ili drugim konjugiranim ili nekonjugiranim polisaharidnim meningokoknim cjepivima, bio je sličan profilu lokalnih i općih

nuspojava uočenih nakon primarnog cijepljenja cjepivom 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 nuspojava

Prijavljene nuspojave navedene su prema sljedećim kategorijama učestalosti:

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: ($< 1/10\ 000$)
 Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

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

Tablica 1: Tablični prikaz nuspojava po klasifikaciji organskih sustava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	nepoznato***	Limfadenopatija
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	Gubitak apetita
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	Razdražljivost
	manje često	Nesanica Plačljivost
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	Omamljenost Glavobolja
	manje često	Hipoestezija Omaglica
Poremećaji probavnog sustava	često	Proljev Povraćanje Mučnina*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	Svrbež Osip**
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	Mialgija Bol u ekstremitetima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	Vrućica Oticanje na mjestu injiciranja Bol na mjestu injiciranja Crvenilo na mjestu injiciranja Umor
	često	Hematom na mjestu injiciranja*
	manje često	Malaksalost Induracija na mjestu injiciranja Svrbež na mjestu injiciranja Toplina na mjestu injiciranja Anestezija na mjestu injiciranja
		nepoznato***

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

**Osip se pojavio pri učestalosti Često u dojenčadi

***nuspojava identificirana nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, meningokokna cjepiva, ATK oznaka: J07AH08

Mehanizam djelovanja

Antikapsularna meningokokna protutijela pružaju zaštitu od meningokokne bolesti putem komplementom posredovanog baktericidnog djelovanja. Nimenrix potiče stvaranje baktericidnih protutijela protiv kapsularnih polisaharida *Neisseria meningitidis* grupa A, C, W-135 i Y, mjereno testom koji koristi rSBA ili hSBA.

Imunogenost u dojenčadi

U ispitivanju MenACWY-TT-083 prva doza primijenjena je u dobi od 6 do 12 tjedana, druga nakon intervala od 2 mjeseca, dok je treća doza (docjepljivanje) primijenjena u dobi od približno 12 mjeseci. DTaP-HBV-IPV/Hib i 10-valentno pneumokokno cjepivo primijenjeni su istodobno. Nimenrix je izazvao rSBA i hSBA titre protiv četiri grupe meningokoka, kako je prikazano u tablici 2. Odgovor protiv skupine C bio je neinferoran u odnosu na odgovor izazvan odobrenim MenC-CRM i MenC-TT cjepivima u smislu postotaka rSBA titara ≥ 8 u 1. mjesecu nakon druge doze.

Podaci iz ovog ispitivanja podržavaju ekstrapolaciju podataka o imunogenosti i doziranju za dojenčad u dobi od 12 tjedana do manje od 6 mjeseci.

Tablica 2: rSBA i hSBA titri nakon primjene dvije doze cjepiva Nimenrix (odnosno MenC-CRM ili MenC-TT) u razmaku od 2 mjeseca pri čemu se prva doza primjenjuje u dojenčadi u dobi od 6 do 12 tjedana, te nakon docjepljivanja u 12. mjesecu (ispitivanje MenACWY-TT-083)

Meningokok serogrupe	Cjepivo	Vremenska točka	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 docjepljivanja ⁽¹⁾	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4;100)	1007 (836;1214)

Tablica 2: rSBA i hSBA titri nakon primjene dvije doze cjepiva Nimenrix (odnosno MenC-CRM ili MenC-TT) u razmaku od 2 mjeseca pri čemu se prva doza primjenjuje u dojenčadi u dobi od 6 do 12 tjedana, te nakon docjepljivanja u 12. mjesecu (ispitivanje MenACWY-TT-083)

Meningokok serogrupe	Cjepivo	Vremenska točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
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 docjepljivanja ⁽¹⁾	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99.5% (97.5; 100)	4992 (4086; 6100)
	MenC-CRM cjepivo	Nakon 2. doze ⁽¹⁾	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	MenC-TT cjepivo	Nakon 2. doze ⁽¹⁾	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Nakon docjepljivanja ⁽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 docjepljivanja ⁽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 docjepljivanja ⁽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.

*rSBA analiza provedena je u laboratorijima Zavoda za javno zdravstvo Engleske (PHE) u Ujedinjenom Kraljevstvu

**hSBA analiza provedena u laboratorijima GSK

⁽¹⁾uzorkovanje krvi provedeno je 21 do 48 dana nakon cijepljenja

U ispitivanju MenACWY-TT-087 dojenčad je primila bilo jednokratnu primarnu dozu u dobi od 6 mjeseci, nakon koje je slijedilo docjepljivanje u dobi od 15 do 18 mjeseci (u obje vremenske točke cijepljenja bilo je istodobno primijenjeno cjepivo DTaP-IPV/Hib i 10-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo), ili tri primarne doze u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci, nakon kojih je slijedilo docjepljivanje u dobi od 15 do 18 mjeseci. Jednokratna primarna doza primijenjena u dobi od 6 mjeseci izazvala je robustne rSBA titre na četiri grupe meningokoka, izmjerene postotkom ispitanika s rSBA titrima ≥ 8 , koji su se mogli usporediti s odgovorima nakon zadnje doze primarne serije od tri doze. Docjepljivanje je proizvelo robustne odgovore protiv sve četiri grupe meningokoka koji su se mogli usporediti između dvije grupe koje su primile doze cjepiva. Rezultati su prikazani u tablici 3.

Tablica 3: rSBA i hSBA titri nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix u dojenčadi u dobi od 6 mjeseci te prije i nakon docjepljivanja u dobi od 15 do 18 mjeseci (ispitivanje MenACWY-TT-087)

Meningokok serogrupe	Vremenska točka	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nakon 1. doze ⁽¹⁾	163	98,8 % (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3 % (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Prije docjepljivanja	131	81,7 % (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2 % (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	139	99,3 % (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100 % (95,7; 100)	1416 (1140; 1758)
C	Nakon 1. doze ⁽¹⁾	163	99,4 % (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100 % (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Prije docjepljivanja	131	65,6 % (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2 % (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	139	99,3 % (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100 % (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W	Nakon 1. doze ⁽¹⁾	163	93,9 % (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2 % (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Prije docjepljivanja	131	77,9 % (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100 % (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	139	100 % (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100 % (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Nakon 1. doze ⁽¹⁾	163	98,8 % (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3 % (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Prije docjepljivanja	131	88,5 % (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4 % (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	139	100 % (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100 % (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

Analiza imunogenosti provedena je na primarnoj kohorti u skladu s protokolom (engl. *according to protocol*, ATP).

*rSBA analiza provedena je u laboratorijima Zavoda za javno zdravstvo Engleske u Ujedinjenom Kraljevstvu

**hSBA analiza provedena u Neomedu, u Kanadi

⁽¹⁾uzorkovanje krvi provedeno je 1 mjesec nakon cijepjenja

Sekundarna mjera ishoda u ispitivanju MenACWY-TT-087 bilo je mjerenje hSBA titara. Iako su opaženi slični odgovori na grupe A i C uz obje primjene lijeka, jednokratna primarna doza u dojenčadi u dobi od 6 mjeseci bila je povezana s nižim titrima hSBA na grupe W-135 i Y, izmjerene postotkom ispitanika s hSBA titrima ≥8 [87,2 % (95 % CI: 74,3; 95,2), odnosno 92,3 % (95 % CI: 81,5; 97,9)] u usporedbi s tri primarne doze u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci [100 % (95 % CI: 96,6; 100), odnosno 100 % (95 % CI: 97,1; 100)] (vidjeti dio 4.4). Nakon docjepljivanja hSBA titri za sve četiri grupe meningokoka mogli su se usporediti između dvije primjene lijeka. Rezultati su prikazani u tablici 3.

Imunogenost u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseca

U kliničkim ispitivanjima MenACWY-TT-039 i MenACWY-TT-040, jednokratna doza cjepiva Nimenrix potakla je SBA titre na četiri meningokokne grupe, s rSBA titrima na grupu C koji se mogu usporediti s onima koje je postiglo odobreno cjepivo MenC-CRM u smislu postotka ispitanika s rSBA titrima ≥ 8 . Kao sekundarna mjera ishoda u ispitivanju MenACWY-TT-039 također je mjerena vrijednost hSBA. Rezultati su prikazani u tablici 4.

Tablica 4: SBA* titri nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili MenC-CRM) u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseca (ispitivanja MenACWY-TT-039/040)

Meningokok serogrupe	Cjepivo	Ispitivanje MenACWY-TT-039 (1)						Ispitivanje MenACWY-TT-040 (2)		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥ 8 (95 % CI)	GM T (95 % CI)	N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Nimenrix	354	99,7 % (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2 % (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)	183	98,4 % (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5 % (96,6; 99,5)	196 (175; 219)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	cjepivo MenC-CRM	121	97,5 % (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9 % (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5 % (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3 % (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

Analiza imunogenosti je provedena na ATP-kohorti.

(1) uzimanje uzoraka krvi 42 do 56 dana nakon cijepjenja

(2) Uzimanje uzoraka krvi 30 do 42 dana nakon cijepjenja

*analize SBA provedene su u laboratorijima tvrtke GSK

U MenACWY-TT-104 ispitivanju Nimenrix je nakon jedne ili dvije doze primijenjene u razmaku od 2 mjeseca potakao rSBA titre na sve četiri grupe meningokoka koje su slične u smislu postotka ispitanika s rSBA titrom ≥ 8 i GMT, kako je prikazano u tablici 5.

Tablica 5: rSBA i hSBA titri nakon primjene jedne ili dvije doze cjepiva Nimenrix pri čemu je prva doza primijenjena u male djece u dobi od 12 do 14 mjeseci (ispitivanje MenACWY-TT-104)

Meningokok serogrupe	Skupina prema primljenoj dozi cjepiva Nimenrix	Vrem. točka ⁽¹⁾	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	1 doza	Nakon 1. doze	180	97,8 % (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
	2 doze	Nakon 1. doze	158	96,8 % (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)
		Nakon 2. doze	150	98,0 % (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
C	1 doza	Nakon doze 1	179	95,0 % (90,7; 97,7)	452,3 (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
	2 doze	Nakon 1. doze	157	95,5 % (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Nakon 2. doze	150	98,7 % (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
W-135	1 doza	Nako.n 1. doze	180	95,0 % (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5% (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
	2 doze	Nakon 1. doze	158	94,9 % (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9 % (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		Nakon 2. doze	150	100 % (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1 % (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
Y	1 doza	Nakon 1. doze	180	92,8 % (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	67,6 % (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
	2 doze	Nakon 1. doze	157	93,6 % (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3 % (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		Nakon 2. doze	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	95,3 % (86,9; 99,0)	513 (339; 775)

Analiza imunogenosti provedena je na kohorti ATP.

⁽¹⁾ uzorkovanje krvi provedeno 21 do 48 dana nakon cijepljenja

*rSBA analiza provedena je u laboratorijima Zavoda za javno zdravstvo Engleske

**hSBA analiza provedena je u laboratorijima tvrtke GSK

U ispitivanju MenACWY-TT-104, kao sekundarna mjera ishoda provedena su mjerenja titara hSBA. Nimenrix je potakao titre hSBA na grupe W-135 i Y koji su bili viši u smislu postotka ispitanika s hSBA titrom ≥8 kada su dane dvije doze u odnosu na davanje jedne doze (vidjeti dio 4.4). Nimenrix je potaknuo titre hSBA na grupe A i C koji su bili slični u smislu postotka ispitanika s hSBA titrom ≥8 kada su dane dvije doze u odnosu na davanje jedne doze. Rezultati su prikazani u tablici 5.

Titri rSBA i hSBA određeni su tijekom razdoblja od 10 godina u djece primarno cijepljene jednom dozom cjepiva Nimenrix ili MenC-CRM u dobi od 12 do 23 mjeseca u ispitivanju MenACWY-TT-027. Postojanost titara SBA procijenjena je u dva produžetka ispitivanja: MenACWY-TT-032 (do 5 godina) i MenACWY-TT-100 (do 10 godina). Ispitivanje MenACWY-TT-100 također je procijenilo odgovor na jednokratnu dozu docjepljivanja cjepivom Nimenrix primijenjenu 10 godina nakon početnog cijepljenja cjepivom Nimenrix ili MenC-CRM. Rezultati su prikazani u tablici 6 (vidjeti dio 4.4).

Tablica 6: Titri rSBA i hSBA nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili MenC-CRM) u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseca, postojanost do 10 godina i nakon docjepljivanja primijenjenog 10 godina nakon početnog cijepljenja (ispitivanja MenACWY-TT-027/032/100)

Menin gokok serogr upe	Cjepivo	Vrem. točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		4. godina ⁽²⁾	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. godina ⁽²⁾	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)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivan ja)	62	66,1% (53,0; 77,7)	28,9 (16,4; 51,0)	59	25,4% (15,0; 38,4)	4,2 (3,0; 5,9)
		(poslije docjepljivan ja) ^(3,4)	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190 (165; 219)
		4. godina ⁽²⁾	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		5. godina ⁽²⁾	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivan ja)	62	82,3% (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(poslije docjepljivan ja) ^(3,4)	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	MenC- CRM vaccine	1. mjesec ⁽¹⁾	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		4. godina ⁽²⁾	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		5. godina ⁽²⁾	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivan ja)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(poslije docjepljivan ja) ^(3,4)	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)
W-135	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		4. godina ⁽²⁾	45	60,0%	50,8	45	84,4%	76,9

Menin gokok serogr upe	Cjepivo	Vrem. točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
				(44,3; 74,3)	(24,0; 108)		(70,5; 93,5)	(44,0; 134)
		5. godina ⁽²⁾	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)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivan ja)	62	30,6% (19,6; 43,7)	15,8 (9,1; 27,6)	52	44,2% (30,5; 58,7)	7,7 (4,9; 12,2)
		(poslije docjepljivan ja) ^(3,4)	62	100% (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		4. godina ⁽²⁾	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. godina ⁽²⁾	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)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivan ja)	62	45,2% (32,5; 58,3)	27,4 (14,7; 51,0)	56	42,9% (29,7; 56,8)	9,1 (5,5; 15,1)
		(poslije docjepljivan ja) ^(3,4)	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

Analiza imunogenosti provedena je na ATP kohortama 1 mjesec i 5 godina nakon cijepjenja i docjepljivanja ATP kohorte.

Ispitanici sa suboptimalnim odgovorom na grupu meningokoka C (definiran kao titar SBA ispod unaprijed utvrđene granične vrijednosti testa) trebali su primiti dodatnu dozu cjepiva MenC prije 6. godine. Ti su ispitanici bili isključeni iz analize u 4. i 5. godini, ali su bili uključeni u analizu u 10. godini.

(1) Ispitivanje MenACWY-TT-027

(2) Ispitivanje MenACWY-TT-032

(3) Ispitivanje MenACWY-TT-100

(4) Uzorkovanje krvi provedeno je mjesec dana nakon docjepljivanja u 10. godini.

*analiza rSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK za uzorke mjesec dana nakon primarnog cijepjenja i u laboratorijima Javnog zdravstva Engleske u Ujedinjenom Kraljevstvu za naknadne vremenske točke uzorkovanja.

**analiza hSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK i u Neomedu, u Kanadi za vremenske točke u ispitivanju MenACWY-TT-100.

Postojanost odgovora na docjepljivanje

Ispitivanje MenACWY-TT-102 procijenilo je postojanost titara SBA do 6 godina nakon docjepljivanja cjepivom Nimenrix ili MenC-CRM₁₉₇ primijenjenog u ispitivanju MenACWY-TT-048 u djece koja su inicijalno primila isto cjepivo u dobi od 12 do 23 mjeseca tijekom ispitivanja MenACWY-TT-039.

Jednokratna doza docjepljivanja primijenjena je 4 godine nakon početnog cijepjenja. Rezultati su prikazani u tablici 7 (vidjeti dio 4.4).

Tablica 7: Titri rSBA i hSBA nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili MenC-CRM) u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseci, postojanost u 4. godini i odgovor nakon docjepljivanja 4 godine nakon početnog cijepjenja i postojanost do 6 godina nakon docjepljivanja (ispitivanja MenACWY-TT-039/048/102)

Meningo kok serogrup e	Cjepivo	Vremenska točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008, 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		4. godina ⁽²⁾	212	74,5%	112	187	28,9%	4,8

Tablica 7: Titri rSBA i hSBA nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili MenC-CRM) u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseci, postojanost u 4. godini i odgovor nakon docjepljivanja 4 godine nakon početnog cijepljenja i postojanost do 6 godina nakon docjepljivanja (ispitivanja MenACWY-TT-039/048/102)

Meningo kok serogrup e	Cjepivo	Vremenska točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
C	Nimenrix	(prije docjepljivanja cjepivom Nimenrix)		(68,1; 80,2)	(80,3 156)		(22,5; 35,9)	(3,9; 5,9)
		(nakon docjepljivanja) ^(2,3)	214	100% (98,3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	99,5% (97,3; 100)	1343 (1119; 1612)
		5 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	137	89,8% (83,4; 94,3)	229 (163; 322)	135	53,3% (44,6; 62,0)	13,2 (9,6; 18,3)
		6 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	134	92,5% (86,7; 96,4)	297 (214; 413)	130	58,5% (49,5; 67,0)	14,4 (10,5; 19,7)
		1. mjesec ⁽¹⁾	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
	Cjepivo MenC-CRM	4. godina ⁽²⁾ (prije docjepljivanja cjepivom Nimenrix)	213	39,9% (33,3; 46,8)	12,1 (9,6; 15,2)	200	73,0% (66,3; 79,0)	31,2 (23,0; 42,2)
		(nakon docjepljivanja) ^(2,3)	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15831 (13626; 18394)
		5 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	137	80,3 % (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3 % (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	134	71,6 % (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7 % (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
		1. mjesec ⁽¹⁾	121	97,5 % (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9 % (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
		4. godina ⁽²⁾ (prije docjepljivanja cjepivom MenC-CRM ₁₉₇)	43	37,2 % (23,0; 53,3)	14,3 (7,7; 26,5)	31	48,4 % (30,2; 66,9)	11,9 (5,1; 27,6)
	W-135	Nimenrix	(nakon docjepljivanja) ^(2,3)	43	100 % (91,8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100 % (89,4; 100)
5 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾			23	78,3 % (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100 % (85,2; 100)	241 (139; 420)
6 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾			23	65,2 % (42,7; 83,6)	33,0 (14,7; 74,2)	23	95,7 % (78,1; 99,9)	169 (94,1; 305)
1. mjesec ⁽¹⁾			354	100 % (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5 % (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
4. godina ⁽²⁾ (prije docjepljivanja cjepivom Nimenrix)			213	48,8 % (41,9; 55,7)	30,2 (21,9; 41,5)	158	81,6 % (74,7; 87,3)	48,3 (36,5; 63,9)
(nakon docjepljivanja) ^(2,3)			215	100 % (98,3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	100 % (98,1; 100)	14411 (12972; 16010)
5 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	137	88,3 % (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100 % (97,3; 100)	327 (276; 388)		
6 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	134	85,8 % (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5 % (94,7; 99,8)	314 (255; 388)		

Tablica 7: Titri rSBA i hSBA nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili MenC-CRM) u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseci, postojanost u 4. godini i odgovor nakon docjepljivanja 4 godine nakon početnog cijepljenja i postojanost do 6 godina nakon docjepljivanja (ispitivanja MenACWY-TT-039/048/102)

Meningo kok serogrup e	Cjepivo	Vremenska točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
Y	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	354	100 % (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3 % (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		4. godina ⁽²⁾ (prije docjepljivanja cjepivom Nimenrix)	213	58,2 % (51,3; 64,9)	37,3 (27,6; 50,4)	123	65,9 % (56,8; 74,2)	30,2 (20,2; 45,0)
		(nakon docjepljivanja) ^(2,3)	215	100,0 % (98,3; 100)	4585 (4129; 5093)	173	100 % (97,9; 100)	6776 (5961; 7701)
		5 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	137	92,7 % (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8 % (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	134	94,0 % (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7 % (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

Analiza imunogenosti provedena je na ATP kohorti za svaku vremensku točku.

- (1) Ispitivanje MenACWY-TT-039
- (2) Ispitivanje MenACWY-TT-048
- (3) Uzorkovanje krvi provedeno je mjesec dana nakon docjepljivanja u 4. godini.
- (4) Ispitivanje MenACWY-TT-102

*Analiza rSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK za uzorke mjesec dana nakon primarnog cijepljenja i u laboratorijima Javnog zdravstva Engleske u Ujedinjenom Kraljevstvu za naknadne vremenske točke uzorkovanja.

**Analiza hSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK i u Neomedu, u Kanadi za vremenske točke u ispitivanju MenACWY-TT-102.

Imunogenost u djece u dobi od 2 do 10 godina

U ispitivanju MenACWY-TT-081, djelotvornost jednokratne doze cjepiva Nimenrix bila je ista onoj drugog odobrenog cjepiva MenC-CRM u smislu odgovora cjepiva 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 MenC-CRM [5292 (95% CI: 3815; 7340)].

U MenACWY-TT-038 ispitivanju djelotvornost jednokratne doze cjepiva Nimenrix bila je ista onoj odobrenog cjepiva ACWY-PS u pogledu odgovora na cjepivo za četiri grupe meningokoka, kako je prikazano u tablici 8.

Tablica 8: rSBA* titri nakon jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS) u djece u dobi od 2 do 10 godina (ispitivanje MenACWY-TT-038)

Mening okok serogrupe	Nimenrix ⁽¹⁾			ACWY-PS cjepivo ⁽¹⁾		
	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 (10 873; 12 255)	236	82,6% (77,2; 87,2)	2158 (1815; 2565)
Y	723	92,7 % (90,5; 94,5)	10825 (10 233; 11 452)	240	68,8 % (62,5; 74,6)	2613 (2237; 3052)

Analiza imunogenosti je provedena na ATP-kohorti.

⁽¹⁾ uzorkovanje krvi provedeno je mjesec dana nakon cijepjenja

VR: odgovor na cjepivo definiran kao omjer ispitanika s:

- titrima rSBA ≥ 32 u inicijalno seronegativnih ispitanika (tj. titar pred cijepjenje < 8)
- barem četverostrukim povećanjem u titrima rSBA od statusa prije cijepjenja do statusa nakon cijepjenja za inicijalno seropozitivne ispitanike (tj. titar prije cijepjenja rSBA ≥ 8)

*analiza rSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK

Postojanost titara SBA procijenjena u djece koja su primarno cijepljena u ispitivanju MenACWY-TT-081 kako je prikazano u tablici 9 (vidjeti dio 4.4).

Tablica 9. Titri rSBA i hSBA do 44 mjeseca nakon primjene cjepiva Nimenrix (ili MenC-CRM) u djece u dobi od 2 do 10 godina u vrijeme cijepjenja (Ispitivanje MenACWY-TT-088)

Meningo kok serogrup e	Cjepivo	Vrem. točka (mjeseci)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥ 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)
	cjepivo 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 (149,3; 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 točku.

*analiza rSBA provedena je u laboratorijima Javnog zdravstva Engleske u Ujedinjenom Kraljevstvu

**analiza hSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK

Postojanost titara hSBA je procijenjena jednu godinu nakon cijepjenja u djece u dobi od 6 do 10 godina koja su primarno cijepljena u ispitivanju MenACWY-TT-027 (Tablica 10) (vidjeti dio 4.4).

Tablica 10: Titri hSBA* nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS) u djece u dobi od 6 do 10 godina i postojanost godinu dana nakon cijepjenja (ispitivanja MenACWY-TT-027/028)

Mening okok serogrupe	Cjepivo	1 mjesec nakon cijepjenja (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)
	Cjepivo 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)

Mening kok serogru pe	Cjepivo	1 mjesec nakon cijepljenja (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)
C	Nimenrix	101	89,1% (81,3; 94,4)	156 (99,3; 244)	105	95,2% (89,2; 98,4)	129 (95,4; 176)
	Cjepivo 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)
	Cjepivo 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)
	Cjepivo 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 nakon godine dana.

Analiza hSBA nije provedena za djecu u dobi od 2 do <6 godina (u vrijeme cijepljenja).

*analiza hSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK

Titri SBA određeni su tijekom razdoblja od 10 godina u djece koja su početno cijepljena jednom dozom cjepiva Nimenrix ili ACWY-PS u dobi od 2 do 10 godina u ispitivanju MenACWY-TT-027. Postojanost titara SBA procijenjena je u dva produžetka ispitivanja: MenACWY-TT-032 (do 5 godina) i MenACWY-TT-100 (do 10 godina). Ispitivanje MenACWY-TT-100 ujedno je procijenilo odgovor na jednokratnu dozu docjepljivanja cjepivom Nimenrix primijenjenu 10 godina nakon početnog cijepljenja cjepivom Nimenrix ili ACWY-PS. Rezultati su prikazani u tablici 11 (vidjeti dio 4.4).

Tablica 11: Titri rSBA i hSBA nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS) u djece u dobi od 2 do 10 godina, postojanost do 10 godina i nakon docjepljivanja primijenjenog 10 godina nakon početnog cijepljenja (ispitivanja MenACWY-TT-027/032/100)

Meningo kok serogrup e	Cjepivo	Vremenska točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111 ⁽⁵⁾	81,1 % (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		5. godina ⁽²⁾	98	90,8 % (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	nije dostu pno ⁽⁶⁾	--	--
		6. godina ⁽³⁾	98	79,6 % (70,3; 87,1)	107 (66,0; 174)	90	41,1 % (30,8; 52,0)	6,5 (4,8; 8,8)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	73	89,0 % (79,5; 95,1)	96,3 (57,1; 163)	62	33,9 % (22,3; 47,0)	4,5 (3,3; 6,2)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	74	95,9 % (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100 % (95,1; 100)	1213 (994; 1481)

Tablica 11: Titri rSBA i hSBA nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS) u djece u dobi od 2 do 10 godina, postojanost do 10 godina i nakon docjepljivanja primijenjenog 10 godina nakon početnog cijepljenja (ispitivanja MenACWY-TT-027/032/100)

	Cjepivo ACWY-PS	1. mjesec ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35 ⁽⁵⁾	25,7 % (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		5. godina ⁽²⁾	13	15,4 % (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--
		6. godina ⁽³⁾	24	12,5 % (2,7; 32,4)	5,8 (3,5; 9,6)	21	33,3 % (14,6; 57,0)	5,9 (3,0; 11,7)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	17	23,5 % (6,8; 49,9)	8,0 (3,3; 19,3)	17	29,4 % (10,3; 56,0)	6,2 (2,4; 15,7)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	17	100 % (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100 % (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107 ⁽⁵⁾	89,7 % (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		5. godina ⁽²⁾	98	90,8 % (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--
		6. godina ⁽³⁾	98	82,7 % (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8 % (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	74	85,1 % (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8 % (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100 % (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
	Cjepivo ACWY-PS	1. mjesec ⁽¹⁾	74	100 % (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38 ⁽⁵⁾	39,5 % (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		5. godina ⁽²⁾	13	100 % (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--
		6. godina ⁽³⁾	24	79,2 % (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100 % (85,8; 100)	235 (122; 451)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	17	76,5 % (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100 % (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	17	100 % (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94,1 (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)
W-135	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107 ⁽⁵⁾	95,3 % (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		5. godina ⁽²⁾	98	78,6 % (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--
		6. godina ⁽³⁾	98	73,5 % (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5 % (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	74	68,9 % (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0 % (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100 % (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	Cjepivo ACWY-PS	1. mjesec ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35 ⁽⁵⁾	34,3 % (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		5. godina ⁽²⁾	13	0 % (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--

Tablica 11: Titri rSBA i hSBA nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS) u djece u dobi od 2 do 10 godina, postojanost do 10 godina i nakon docjepljivanja primijenjenog 10 godina nakon početnog cijepljenja (ispitivanja MenACWY-TT-027/032/100)

Y		6. godina ⁽³⁾	24	12,5 % (2,7; 32,4)	7,6 (3,7; 15,6)	23	30,4 % (13,2; 52,9)	7,0 (2,9; 16,9)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	17	23,5 % (6,8; 49,9)	15,4 (4,2; 56,4)	15	26,7 % (7,8; 55,1)	4,1 (2,0; 8,5)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	17	94,1 % (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100 % (78,2; 100)	200 (101; 395)
	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94 ⁽⁵⁾	83,0 % (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		5. godina ⁽²⁾	98	78,6 % (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--
		6. godina ⁽³⁾	98	71,4 % (61,4; 80,1)	136 (82,6; 225)	89	65,2 % (54,3; 75,0)	40,3 (23,9; 68,1)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	74	67,6 % (55,7; 78,0)	98,5 (54,3; 179)	65	72,3 % (59,8; 82,7)	35,7 (21,0; 60,6)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100 % (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
	Cjepivo ACWY-PS	1. mjesec ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32 ⁽⁵⁾	43,8 % (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		5. godina ⁽²⁾	13	7,7 % (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--
6. godina ⁽³⁾		24	20,8 % (7,1; 42,2)	11,6 (4,7; 28,7)	24	25,0 % (9,8; 46,7)	7,3 (2,7; 19,8)	
10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)		17	17,6 % (3,8; 43,4)	10,2 (3,5; 30,2)	14	35,7 % (12,8; 64,9)	7,8 (2,5; 24,4)	
(poslije docjepljivanja) ^(3,4)		17	100 % (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100 % (80,5; 100)	454 (215; 960)	

Analiza imunogenosti provedena je na ATP kohorti za svaku vremensku točku. Ispitanici sa suboptimalnim odgovorom na grupu meningokoka C (definiran kao titar SBA ispod unaprijed utvrđene granične vrijednosti testa) trebali su primiti dodatnu dozu cjepiva MenC prije 6. godine. Ti su ispitanici bili isključeni iz analize u 5. godini, ali su bili uključeni u analize u 6. i 10. godini.

- (1) Ispitivanje MenACWY-TT-027
- (2) Ispitivanje MenACWY-TT-032
- (3) Ispitivanje MenACWY-TT-100
- (4) Uzorkovanje krvi provedeno je mjesec dana nakon docjepljivanja u 10. godini.
- (5) Uključuje djecu u dobi od 6 do <11 godina. Analiza hSBA nije provedena za djecu u dobi od 2 do <6 godina (u vrijeme cijepljenja).
- (6) Prema protokolu za ispitivanje MenACWY-TT-032, hSBA nije mjeren za ovu dobnu skupinu u 5. godini.

*Analiza rSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK za uzorke mjesec dana nakon primarnog cijepljenja i u laboratorijima Javnog zdravstva Engleske u Ujedinjenom Kraljevstvu za naknadne vremenske točke uzorkovanja.

**analiza hSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK i u Neomedu, u Kanadi za vremenske točke u ispitivanju MenACWY-TT-102.

Imunogenost u adolescenata u dobi od 11 do 17 godina i odraslih u dobi ≥ 18 godina

U dva klinička ispitivanja provedena u adolescenata u dobi od 11 do 17 godina (ispitivanje MenACWY-TT-036) i u odraslih u dobi od 18 do 55 godina (ispitivanje MenACWY-TT-035), primijenjena je jedna doza cjepiva Nimenrix, ili jedna doza cjepiva ACWY-PS.

Pokazano je da Nimenrix nije imunološki inferioran u odnosu na cjepivo ACWY-PS u pogledu odgovora na cjepivo kako je prikazano u tablici 12.

Tablica 12: Titri rSBA* nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS-a) u adolescenata u dobi od 11 do 17 godina i odraslih u dobi od 18 do 55 godina (ispitivanja MenACWY-TT-035/036) Meningokok serogrupe

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

Analiza imunogenosti je provedena na ATP-kohorti.

(1) uzorkovanje krvi provedeno je mjesec dana nakon cijepljenja

VR: odgovor na cjepivo definiran kao udio ispitanika s:

- titrima rSBA ≥ 32 u inicijalno seronegativnih ispitanika (tj. titar rSBA prije cijepljenja < 8)
- barem četverostrukim povećanjem u titrima rSBA od statusa prije cijepljenja do statusa nakon cijepljenja za inicijalno seropozitivne ispitanike (tj. titar rSBA prije cijepljenja ≥ 8)

*analiza rSBA provedena u laboratorijima tvrtke GSK

Titri rSBA određeni su tijekom razdoblja od 10 godina u ispitanika primarno cijepljenih jednom dozom cjepiva Nimenrix ili ACWY-PS u dobi od 11 do 17 godina tijekom ispitivanja MenACWY-TT-036. Postojanost titara rSBA procijenjena je u dva produžetka ispitivanja: MenACWY-TT-043 (do 5 godina) i MenACWY-TT-101 (u 10. godini). Ispitivanje MenACWY-TT-101 također je procijenilo odgovor na jednokratnu dozu docijepljivanja cjepivom Nimenrix primijenjenu 10 godina nakon početnog cijepljenja cjepivom Nimenrix ili ACWY-PS. Rezultati su prikazani u tablici 13.

Tablica 13: Titri rSBA* nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS) u adolescenata u dobi od 11 do 17 godina, postojanost do 10 godina, i nakon docjepljivanja primijenjenog 10 godina nakon početnog cijepljenja (ispitivanja MenACWY-TT-036/043/101)

Menin gokok serogrupe	Vrem. točka	Nimenrix			ACWY-PS cjepivo		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	1. mjesec ⁽¹⁾	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	3. godina ⁽²⁾	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	5. godina ⁽²⁾	236	97,5 % (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0 % (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	1. mjesec ⁽¹⁾	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	3. godina ⁽²⁾	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	5. godina ⁽²⁾	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1 % (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391; 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	1. mjesec ⁽¹⁾	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	3. godina ⁽²⁾	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	5. godina ⁽²⁾	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	1. mjesec ⁽¹⁾	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	3. godina ⁽²⁾	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	5. godina ⁽²⁾	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3 % (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	10. godina ⁽³⁾	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)

Menin gokok serogr upe	Vrem. točka	Nimenrix			ACWY-PS cjepivo		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
	(prije docjepljiv anja)						
	(poslije docjepljiv anja) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

Analiza imunogenosti je provedena na ATP-kohorti za svaku vremensku točku.

- (1) Ispitivanje MenACWY-TT-036
- (2) Ispitivanje MenACWY-TT-043
- (3) Ispitivanje MenACWY-TT-101
- (4) Uzorkovanje krvi provedeno je mjesec dana nakon docjepljivanja u 10. godini.

*analiza rSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK za uzorke mjesec dana nakon primarnog cijepjenja i u PHE laboratorijima u Ujedinjenom Kraljevstvu za naknadne vremenske točke uzorkovanja.

Postojanost hSBA je procjenjivana do pet godina nakon cijepjenja u adolescenata i odraslih koji su inicijalno cijepljeni u ispitivanju MenACWY-TT-052 kako je prikazano u tablici 14 (vidjeti dio 4.4).

Tablica 14: Titri hSBA* nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix u adolescenata i odraslih u dobi od 11 do 25 godina i postojanost do 5 godina nakon cijepjenja (ispitivanja MenACWY-TT-052/059)

Meningokok serogrupe	Vremenska točka	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	1. mjesec ⁽¹⁾	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
	1. godina ⁽²⁾	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
	5. godina ⁽²⁾	141	48,9% (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
C	1. mjesec ⁽¹⁾	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
	1. godina ⁽²⁾	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
	1. godina ⁽²⁾	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
W-135	1. mjesec ⁽¹⁾	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
	1. godina ⁽²⁾	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
	1. godina ⁽²⁾	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
Y	1. mjesec ⁽¹⁾	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
	1. godina ⁽²⁾	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
	5. godina ⁽²⁾	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

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

- (1) Ispitivanje MenACWY-TT-052
- (2) Ispitivanje MenACWY-TT-059

*analiza hSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK

Titri rSBA određeni su tijekom razdoblja od 10 godina u ispitanika primarno cijepjenih jednom dozom cjepiva Nimenrix ili ACWY-PS u dobi od 11 do 55 godina tijekom ispitivanja MenACWY-TT-015. Postojanost titara rSBA procijenjena je u dva produžetka ispitivanja: Men ACWY-TT-020 (do 5 godina) i MenACWY-TT-099 (do 10 godina). Ispitivanje MenACWY-TT-099 također je procijenilo odgovor na jednokratnu dozu docjepljivanja cjepivom Nimenrix primijenjenu 10 godina nakon početnog cijepjenja cjepivom Nimenrix ili ACWY-PS. Rezultati su prikazani u tablici 15.

Tablica 15: Titri rSBA* nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS) u adolescenata i odraslih osoba u dobi od 11 do 55 godina, postojanost do 10 godina i nakon docjepljivanja primijenjenog 10 godina nakon početnog cijepljenja (ispitivanja MenACWY-TT-015/020/099)

Meningo kok serogrup e	Vremenska točka	Nimenrix			Cjepivo ACWY-PS		
		N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	1. mjesec ⁽¹⁾	323	100 % (98,9; 100)	4945 (4452; 5493)	112	100 % (96,8; 100)	2190 (1858; 2582)
	4. godina ⁽²⁾	43	95,3 % (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5 % (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	5. godina ⁽²⁾	51	84,3 % (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9 % (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	155	78,1 % (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2 % (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	4060 (3384; 4870)	52	100 % (93,2; 100)	3585 (2751; 4672)
C	1. mjesec ⁽¹⁾	341	99,7 % (98,4; 100)	10074 (8700; 11665)	114	100 % (96,8; 100)	6546 (5048; 8488)
	4. godina ⁽²⁾	43	76,7 % (61,4; 88,2)	126 (61,6; 258)	17	41,2 % (18,4; 67,1)	16,7 (5,7; 48,7)
	5. godina ⁽²⁾	51	72,5 % (58,3; 84,1)	78,5 (41,8; 147)	18	38,9 % (17,3; 64,3)	17,3 (6,0; 49,7)
	10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	154	90,9 % (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5 % (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	13824 (10840; 17629)	52	98,1 % (89,7; 100)	3444 (1999; 5936)
W-135	1. mjesec ⁽¹⁾	340	99,7 % (98,4; 100)	8577 (7615; 9660)	114	100 % (96,8; 100)	2970 (2439; 3615)
	4. godina ⁽²⁾	43	90,7% (77,9; 97,4)	240 (128; 450)	17	17,6 % (3,8; 43,4)	8,3 (3,6; 19,5)
	5. godina ⁽²⁾	51	86,3 % (73,7; 94,3)	282 (146; 543)	19	31,6 % (12,6; 56,6)	15,4 (5,7; 41,9)
	10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	154	71,4 % (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2 % (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	23431 (17351; 31641)	52	98,1 % (89,7; 100)	5793 (3586; 9357)
Y	1. mjesec ⁽¹⁾	340	100 % (98,9; 100)	10315 (9317; 11420)	114	100 % (96,8; 100)	4574 (3864; 5414)
	4. godina ⁽²⁾	43	86,0 % (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	47,1 % (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	5. godina ⁽²⁾	51	92,2 % (81,1; 97,8)	770 (439; 1351)	19	63,2 % (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	154	86,4 % (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5 % (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	8958 (7602; 10558)	52	100 % (93,2; 100)	5138 (3528; 7482)

Analiza imunogenosti provedena je na ATP kohortama 1 mjesec i 5 godina nakon cijepljenja i docjepljivanja ATP kohorte.

- (1) Ispitivanje MenACWY-TT-015
- (2) Ispitivanje MenACWY-TT-020
- (3) Ispitivanje MenACWY-TT-099
- (4) Uzorkovanje krvi provedeno je mjesec dana nakon docjepljivanja u 10. godini.

*Analiza rSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK za uzorke mjesec dana nakon primarnog cijepljenja i u laboratorijima Javnog zdravstva Engleske u Ujedinjenom Kraljevstvu za naknadne vremenske točke uzorkovanja.

U zasebnom je ispitivanju (MenACWY-TT-085) jedna doza cjepiva Nimenrix primijenjena u 194 odrasla Libanonca u dobi od 56 ili više godina (uključujući 133 ispitanika u dobi od 56 do 66 godina i u 61 ispitanika starijeg od 65 godina). Postotak ispitanika s titrima rSBA (mjereno u GSK-ovim laboratorijima) ≥ 128 prije cijepljenja bio je u rasponu od 45% (grupa C) do 62% (grupa Y). Ukupno gledano mjesec dana nakon cijepljenja postotak cjepiva s titrovima rSBA ≥ 128 bio je u rasponu od 93% (grupa C) do 97% (grupa Y). U podskupini u dobi iznad 65 godina postotak cjepiva s titrima ≥ 128 mjesec dana nakon cijepljenja bio je u rasponu od 90% (grupa A) do 97% (grupa Y).

Odgovor na docjepljivanje u ispitanika koji su prethodno cijepljeni konjugiranim meningokoknim cjepivom protiv bakterije *Neisseria meningitidis*

Odgovor na docjepljivanje cjepivom Nimenrix u ispitanika koji su prethodno cijepljeni monovalentnim ili četverovalentnim konjugatnim cjepivom protiv meningokoka (MenACWT-TT) ispitivano je u ispitanika u dobi od 12 mjeseci i starijih koji su primili docjepljivanje. Zabilježeni su robustni anamnestički podaci odgovora na protutijela kod primarnog cijepljenja (vidjeti tablice 6, 7, 11, 13 i 15).

Odgovor na Nimenrix u ispitanika koji su prethodno cijepljeni nekonjugiranim polisahardnim cjepivom protiv bakterije *Neisseria meningitidis*

U ispitivanju MenACWY-TT-021 provedenom na ispitanicima u dobi od 4,5 do 34 godine, imunogenost cjepiva Nimenrix danog između 30 i 42 mjeseca nakon cijepljenja cjepivom ACWY-PS je uspoređivana s imunogenosti cjepiva Nimenrix danog ispitanicima iste dobi koji tijekom prethodnih deset godina nisu bili cijepljeni bilo kojim meningokoknim cjepivom. Imunološki odgovor (rSBA titar ≥ 8) je zapažen u sve četiri grupe meningokoka u svih ispitanika bez obzira na prethodno cijepljenje meningokoknim cjepivom. rSBA GMTi su bili značajno niži u ispitanika koji su 30 do 42 mjeseca prije cjepiva Nimenrix primili dozu ACWY-PS cjepiva, 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 usporedilo je imunološke odgovore na dvije doze cjepiva Nimenrix dane u razmaku od 2 mjeseca skupini od 43 ispitanika u dobi od 2 do 17 godina s anatomskom ili funkcionalnom asplenijom i skupini od 43 ispitanika iste dobi s normalnom funkcijom slezene. Mjesec dana nakon prve doze cjepiva i 1 mjesec nakon druge doze slični postotci ispitanika u ove dvije skupine imali su rSBA titre ≥ 8 i ≥ 128 te hSBA titre ≥ 4 i ≥ 8 .

Utjecaj jednokratne doze cjepiva Nimenrix

Kako bi zamijenila konjugirano cjepivo protiv meningokoka grupe C, 2018. godine Nizozemska je uvrstila cjepivo Nimenrix u nacionalni program imunizacije kao jednokratnu dozu za malu djecu u dobi od 14 mjeseci. Naknadna provedba nakon propuštene ili odgođene imunizacije jednokratnom dozom cjepiva Nimenrix za adolescente u dobi od 14 do 18 godina također je započeta 2018. godine i postala je uobičajena praksa 2020. godine koja je dovela do nacionalnog programa imunizacije za malu djecu i adolescente. U roku od dvije godine incidencija meningokokne bolesti uzrokovane meningokokom grupa C, W i Y bila je značajno smanjena za 100 % (95 % CI: 14, 100) u pojedinaca u dobi od 14 do 18 godina, 85 % (95 % CI: 32, 97) u pojedinaca svih dobi podobnih za cijepljenje (izravan učinak) i 50 % (95 % CI: 28, 65) u pojedinaca svih dobi koje nisu podobne za cijepljenje (neizravan učinak). Utjecaj cjepiva Nimenrix prvenstveno je bio uzrokovan smanjenjem bolesti grupe W.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički 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. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

saharoza
trometamol

Otapalo:

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Nakon rekonstitucije:

Nakon rekonstitucije, cjepivo se mora odmah upotrijebiti. Iako se odgoda ne preporučuje, dokazana je stabilnost pri 30°C unutar razdoblja od 8 sati nakon rekonstitucije. Ako se ne upotrijebi unutar 8 sati, ne primijenjujte cjepivo.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka za primjenu vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u bočici (staklo tip I) s čepom (butil) i otapalo u napunjenoj štrcaljki s čepom klipa (butil guma).

Veličine pakiranja od 1 i 10 sa ili bez igala.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

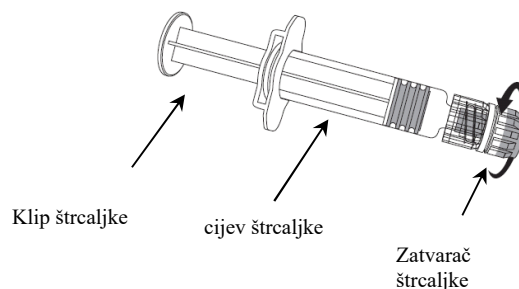
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rekonstituciju cjepiva s otapalom raspoloživim u napunjenoj štrcaljki

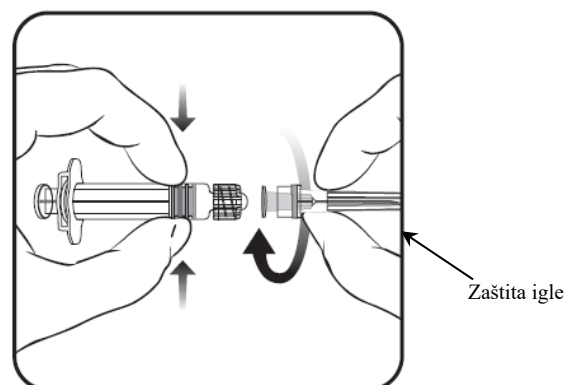
Nimenrix se mora rekonstituirati dodavanjem cijelog sadržaja otapalom napunjene štrcaljke u bočicu koja sadrži prašak.

Da biste pričvrstili iglu na štrcaljku, pogledajte sliku ispod. Doduše, štrcaljka koja je priložena cjepivu Nimenrix može se malo razlikovati (bez vijka) od štrcaljke opisane na slici. U tom slučaju iglu treba pričvrstiti bez navijanja.

1. Držeći **cijev** štrcaljke u jednoj ruci (izbjegavajte držati klip štrcaljke), odvijte zatvarač štrcaljke okrećući ga suprotno smjeru kazaljke na satu.



2. Pričvrstite iglu na štrcaljku na način da utiskujete iglu okrećući je u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite da je sjela na mjesto (vidjeti sliku).
3. Skinite zaštitu za iglu, koja povremeno može biti malo kruta.
4. Dodajte otapalo prašku. Nakon dodavanja otapala prašku, mješavinu treba dobro protresti sve dok se prašak u potpunosti ne otopi u otapalu.



Pripremljeno cjepivo je bistra bezbojna otopina.

Prije primjene, pripremljeno cjepivo treba vizualno pregledati na prisutnost stranih čestica i/ili promjenu izgleda. U slučaju da primijetite bilo koje od navedenog, bacite cjepivo.

Nakon rekonstitucije, cjepivo se mora odmah upotrijebiti.

Za primjenu cjepiva treba upotrijebiti novu iglu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. travnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. veljače 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Nimenrix prašak i otapalo za otopinu za injekciju u bočicama
Cjepivo protiv meningokoka grupa A, C, W-135 i Y, konjugirano

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,5 ml) cjepiva 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

¹konjugirano na tetanusni toksoid proteinski nosač 44 mikrograma

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak ili kolačić je bijel.

Otapalo je bistro i bezbojno.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nimenrix je indiciran za aktivnu imunizaciju osoba u dobi od 6 tjedana nadalje protiv invazivne meningokokne bolesti koju uzrokuje *Neisseria meningitidis* grupa A, C, W-135 i Y.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Nimenrix treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

Primarna imunizacija

Dojenčad u dobi od 6 tjedana do manje od 6 mjeseci: dvije doze, svaka od 0,5 ml, trebaju se primijeniti uz interval od 2 mjeseca između dviju doza.

Dojenčad u dobi od 6 mjeseci, djeca, adolescenti i odrasli: treba primijeniti jednokratnu dozu od 0,5 ml.

Dodatna primarna doza cjepiva Nimenrix može se smatrati prikladnom u pojedinim osoba (vidjeti dio 4.4).

Docjepljivanja

Podaci o dugoročnoj postojanosti protutijela nakon cijepljenja cjepivom Nimenrix dostupni su do 10 godina nakon cijepljenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Nakon završetka ciklusa primarne imunizacije u dojenčadi u dobi od 6 tjedana do manje od 12 mjeseci potrebno je primijeniti docjepljivanje u dobi od 12 mjeseci uz interval od najmanje 2 mjeseca nakon zadnjeg cijepljenja cjepivom Nimenrix (vidjeti dio 5.1).

Nimenrix se može primijeniti kao docjepljivanje u prethodno cijepljenih osoba u dobi od 12 mjeseci i starijih ako su primili primarno cijepljenje konjugiranim ili nekonjugiranim polisaharidnim meningokoknim cjepivom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Način primjene

Cijepljenje se smije provesti samo intramuskularnom injekcijom.

U dojenčadi preporučeno mjesto injekcije je anterolateralni dio bedra. U pojedinaca 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 dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Nimenrix se ni pod kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno, intradermalno ili supkutano.

Dobra klinička praksa je prije cijepljenja pregledati povijest bolesti (osobito obzirom na prethodna cijepljenja i moguće javljanje nuspojava) i obaviti klinički pregled.

Uvijek valja osigurati odgovarajući medicinski tretman i nadzor u slučaju rijetke anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Interkurentna bolest

Cijepljenje cjepivom Nimenrix treba odgoditi u osoba s teškom akutnom bolešću praćenom vrućicom. Prisutnost blaže infekcije, poput prehlade, ne bi trebala biti razlogom za odgađanje cijepljenja.

Sinkopa

Kao psihogeni odgovor na ubod injekcijom, osobito u adolescenata, nakon ili čak i prije samog cijepljenja može doći do sinkope (gubitka svijesti). Uz nju se može javiti nekoliko neuroloških znakova poput prolaznog poremećaja vida, parestezija i toničko-kloničkih pokreta udova tijekom oporavka. Važno je uspostaviti postupke kako bi se izbjeglo ozljeđivanje zbog gubitka svijesti.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

Nimenrix treba primijeniti s oprezom u osoba s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem zgrušavanja krvi, jer nakon intramuskularne primjene u ovih osoba može doći do krvarenja.

Imunodeficijencija

Može se očekivati da se u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju ili u bolesnika s imunodeficijencijom neće postići odgovarajući imunološki odgovor.

Kod osoba s nasljednim manjkom komplementa (na primjer, manjak C5 i 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 protutijela nakon cijepljenja Nimenrixom.

Zaštita od meningokokne bolesti

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

Zaštitni imunološki odgovor možda se neće postići kod svih cijepljenika.

Učinak prethodnog cijepljenja nekonjugiranim polisaharidnim meningokoknim cjepivom

Osobe koje su prethodno cijepljene nekonjugiranim polisaharidnim meningokoknim cjepivom i 30 do 42 mjeseca kasnije cjepivom Nimenrix, imale su nižu geometrijsku srednju vrijednost titra (engl. *Geometric Mean Titre*, GMT) mjerenu u ispitivanju baktericidnosti seruma korištenjem komplementa kunića (engl. *rabbit complement serum bactericidal assay*, rSBA) od osoba koje uopće nisu bile cijepljene meningokoknim cjepivom u prethodnih 10 godina (vidjeti dio 5.1). Nije poznata klinička važnost ovog opažanja.

Učinak prisutnosti protutijela protiv tetanusnog toksoida prije cijepljenja

Sigurnost i imunogenost cjepiva Nimenrix je procjenjivana kad je primijenjen nakon ili istodobno s cjepivom koje sadrži toksoide difterije i tetanusa, nestanični pertusis, inaktivirane polioviruse (tipova 1, 2 i 3), površinski antigen virusa hepatitisa B i poliribozilribitolfosfat iz *Haemophilus influenzae* tip B konjugiran na toksoid tetanusa (DTaP-HBV-IPV/Hib) u drugoj godini života. Primjena cjepiva Nimenrix jedan mjesec nakon cjepiva DTaP-HBV-IPV/Hib rezultirala je nižim GMT rSBA za grupu A, C i W-135 u usporedbi s istodobnom 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

Primjena jednokratne doze u dobi od 6 mjeseci bila je povezana s nižim titrima baktericidnih protutijela u serumu mjerenih s humanim komplementom (hSBA) za grupe W-135 i Y u usporedbi s primjenom tri doze u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci (vidjeti dio 5.1). Klinička važnost ovog opažanja nije poznata. Ako se očekuje da je dojenče u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 mjeseci u posebnoj opasnosti od invazivne meningokokne bolesti zbog izloženosti grupama W-135 i/ili Y, potrebno je razmotriti davanje druge primarne doze cjepiva Nimenrix nakon intervala od 2 mjeseca.

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

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

Primjena jedne doze bila je povezana s nižim titrom hSBA za grupe W-135 i Y u usporedbi s primjenom dviju doza danih 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 ovog opažanja nije poznata. Ako se očekuje da je malo dijete u posebnoj opasnosti od invazivne meningokokne bolesti zbog izloženosti grupama W-135 i/ili Y, potrebno je razmotriti davanje druge doze cjepiva Nimenrix nakon intervala od 2 mjeseca. Vezano uz sniženje protutijela protiv grupe A ili C nakon prve doze cjepiva Nimenrix u djece u dobi od 12 do 23 mjeseca, vidjeti dio „Postojanost titra serumskih baktericidnih protutijela“.

Postojanost titra serumskih baktericidnih protutijela

Nakon primjene cjepiva Nimenrix javlja se opadanje titra serumskih baktericidnih protutijela protiv grupe A kada se koristi hSBA (vidjeti dio 5.1). Klinička važnost ovog opažanja nije poznata. Međutim, ako se očekuje da je pojedinac u osobitom riziku od izlaganja grupi A i primio je dozu cjepiva Nimenrix prije više od godine dana, može se razmotriti docjepljivanje.

Opadanje titra protutijela tijekom vremena primjećeno je za grupe A, C, W-135 i Y. Klinička važnost ovog opažanja nije poznata. Docjepljivanje se može razmotriti u pojedinaca koji su cijepljeni kao

manja djeca i u kojih još uvijek postoji visok rizik izlaganja meningokoknoj bolesti uzrokovanoj serogrupama A, C, W-135 ili Y (vidjeti dio 5.1).

Učinak cjepiva Nimenrix na koncentracije protutijela protiv tetanusa

Iako je nakon cijepljenja cjepivom Nimenrix uočen porast koncentracije protutijela protiv toksoida tetanusa (TT), Nimenrix ne zamjenjuje imunizaciju za tetanus.

Davanje cjepiva Nimenrix zajedno sa ili mjesec dana prije cjepiva koje sadrži TT u drugoj godini života ne umanjuje odgovor na TT, niti značajno utječe na sigurnost. Nema dostupnih podataka u djece nakon 2. godine starosti.

Sadržaj natrija

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U dojenčadi Nimenrix se može dati istodobno s kombiniranim cjepivima DTaP-HBV-IPV/Hib i s 10-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U dobi od 1 godine i više, Nimenrix se može dati istodobno s bilo kojim od sljedećih cjepiva: cjepivo protiv hepatitisa A (HAV) i hepatitisa B (HBV), cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (MPR), cjepivo protiv morbila, parotitisa, rubele i varičela (MPRV), 10-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo ili cjepivo protiv sezonske gripe bez adjuvansa.

U drugoj godini života, Nimenrix se također može dati istodobno s kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa i nestaničnog pertusisa (DTaP), uključujući kombinaciju DTaP cjepiva i cjepiva protiv hepatitisa B, dječje paralize (inaktivirano) ili *Haemophilus influenzae* tipa b (HBV, IPV ili Hib), kao što je cjepivo DTaP-HBV-IPV/Hib i 13-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 9 do 25 godina Nimenrix se može dati istodobno s dvovalentnim [protiv tipova 16 i 18], rekombinantnim cjepivom protiv humanog papilomavirusa (HPV2).

Kad god je moguće, Nimenrix i cjepivo koje sadrži TT, poput cjepiva DTaP-HBV-IPV/Hib, treba dati istodobno, ili Nimenrix treba dati najmanje jedan mjesec prije cjepiva koje sadrži TT.

Mjesec dana nakon istodobne primjene s 10-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom zamijećene su niže geometrijske srednje vrijednosti koncentracija (engl. *Geometric Mean Antibody Concentration*, GMC) i niže GMT protutijela na opsonofagocitnom testu (engl. *opsonophagocytic assay*, OPA) za jedan pneumokokni serotip (18C konjugiran na tetanusni toksoid proteinski nosač). Nije poznata klinička važnost tog zapažanja. Istodobna primjena nije imala utjecaja na imunološki odgovor na preostalih devet pneumokoknih serotipova.

U ispitanika u dobi od 9 do 25 godina, mjesec dana nakon istodobne primjene s kombiniranim cjepivom protiv tetanusa (toksoidom), difterije (smanjenog sadržaja toksoida) i pertusisa (nestaničnim), adsorbiranim (engl. *tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine*; Tdap), zamijećene su niže vrijednosti GMC-a kao odgovor na svaki pojedini antigen pertusisa (toksoid pertusisa [engl. *pertussis toxoid*, PT], filamentozni hemaglutinin [FHA] i pertaktin [PRN]). Više od 98% ispitanika imalo je koncentracije protutijela protiv PT-a, FHA-a ili PRN-a iznad graničnih vrijednosti praga u testovima. Nije poznata klinička važnost tih opažanja. Istodobna primjena nije imala utjecaja na imunološki odgovor na Nimenrix ili antigene tetanusa ili difterije uključene u Tdap.

Ako se Nimenrix treba dati istodobno s nekim drugim cjepivom koje se daje injekcijom, uvijek ih treba davati na različita mjesta.

Može se očekivati da se u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju neće postići adekvatan imunološki odgovor.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni cjepiva Nimenrix u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Nimenrix u trudnoći treba davati samo u slučajevima kada postoji jasna potreba i kada moguća korist nadilazi moguće rizike za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Nimenrix u majčino mlijeko.

Nimenrix tijekom dojenja treba davati samo u slučajevima kada moguća korist nadilazi moguće rizike.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju cjepiva Nimenrix na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, neki od učinaka koji su navedeni u dijelu 4.8 "Nuspojave", mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost cjepiva Nimenrix prikazana u tablici ispod temelji se na dva skupa podataka dobivena u kliničkim ispitivanjima kako je navedeno:

- Objedinjena analiza podataka za 9621 ispitanika koji su primili jednokratnu dozu Nimenrixa. 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 dobiveni tijekom ispitivanja u dojenčadi u dobi od 6 do 12 tjedana u vrijeme prve doze (ispitivanje MenACWY-TT-083); 1052 ispitanika primilo je najmanje jednu dozu primarnih serija od 2 ili 3 doze cjepiva Nimenrix i 1008 primilo je docjepljivanje u dobi od približno 12 mjeseci.

Podaci o sigurnosti primjene također su bili procijenjeni u zasebnom ispitivanju u kojem je jednokratna doza cjepiva Nimenrix bila primijenjena u 274 pojedinca u dobi od 56 godina i starijih.

Lokalne i opće nuspojave

U dobnim skupinama od 6. do 12. tjedna te od 12 do 14 mjeseci koje su primile 2 doze cjepiva Nimenrix dane u razmaku od 2 mjeseca, prva i druga doza povezane su sa sličnom lokalnom i sistemskom reaktogenošću.

Profil lokalnih i općih nuspojava docjepljivanja cjepivom Nimenrix u ispitanika u dobi od 12 mjeseci do 30 godina nakon primarnog cijepjenja cjepivom Nimenrix ili drugim konjugiranim ili nekonjugiranim polisaharidnim meningokoknim cjepivima, bio je sličan profilu lokalnih i općih nuspojava uočenih nakon primarnog cijepjenja cjepivom 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 nuspojava

Prijavljene nuspojave navedene su prema sljedećim kategorijama učestalostima:

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: ($< 1/10\ 000$)
 Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

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

Tablica 1:: Tablični prikaz nuspojava po klasifikaciji organskih sustava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	nepoznato***	Limfadenopatija
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	Gubitak apetita
Psijijatrijski poremećaji	vrlo često manje često	Razdražljivost Nesanica Plačljivost
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često manje često	Omamljenost Glavobolja Hipestezija Omaglica
Poremećaji probavnog sustava	često	Proljev Povraćanje Mučnina*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	Svrbež Osip**
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	Mialgija Bol u ekstremitetima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često često manje često	Vrućica Oćicanje na mjestu injekcije Bol na mjestu injekcije Crvenilo na mjestu injekcije Umor Hematom na mjestu injiciranja* Malaksalost Induracija na mjestu injiciranja Svrbež na mjestu injiciranja Toplina na mjestu injiciranja Anestezija na mjestu injiciranja

	nepoznato***	Opsežno oticanje ekstremiteta na mjestu injiciranja, koje se često povezuje s eritemom, a ponekad zahvaća i susjedni zglob, ili oticanje cijelog ekstremiteta u koji je cjepivo injicirano
--	--------------	--

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

**Osip se pojavio pri učestalosti Često u dojenčadi

***nuspojava identificirana nakon stavljanja lijeka na tržište

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, meningokokna cjepiva, ATK oznaka: J07AH08

Mehanizam djelovanja

Antikapsularna meningokokna protutijela pružaju zaštitu od meningokokne bolesti putem komplementom posredovanog baktericidnog djelovanja. Nimenrix potiče stvaranje baktericidnih protutijela protiv kapsularnih polisaharida *Neisseria meningitidis* grupa A, C, W-135 i Y, mjereno testom koji koristi rSBA ili hSBA.

Imunogenost u dojenčadi

U ispitivanju MenACWY-TT-083 prva doza primijenjena je u 6 do 12 tjedana, druga nakon intervala od 2 mjeseca, dok je treća doza (docjepljivanje) primijenjena u dobi od približno 12 mjeseci. DTaP-HBV-IPV/Hib i 10-valentno pneumokokno cjepivo primijenjeni su istodobno. Nimenrix je izazvao titre rSBA i hSBA na četiri grupe meningokoka, kako je prikazano u tablici 2. Odgovor protiv skupine C bio je neinferioran u odnosu na odgovor izazvan odobrenim MenC-CRM i MenC-TT cjepivima u smislu postotaka rSBA titara ≥ 8 u 1. mjesecu nakon druge doze.

Podaci iz ovog ispitivanja podržavaju ekstrapolaciju podataka o imunogenosti i doziranju za dojenčad u dobi od 12 tjedana do manje od 6 mjeseci.

Tablica 2: rSBA i hSBA titri nakon primjene dvije doze cjepiva Nimenrix (odnosno MenC-CRM ili MenC-TT) u razmaku od 2 mjeseca pri čemu se prva doza primjenjuje u dojenčadi u dobi od 6 do 12 tjedana, te nakon docjepljivanja u 12. mjesecu (ispitivanje MenACWY-TT-083)

Meningokok serogrupe	Cjepivo	Vremenska točka	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 docjepljivanja ⁽¹⁾	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4;100)	1007 (836;1214)
C	Nimenrix	Nakon doze 2 ⁽¹⁾	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	MenC-CRM cjepivo	Nakon 2. doze ⁽¹⁾	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	MenC-TT cjepivo	Nakon 2. doze ⁽¹⁾	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Nakon docjepljivanja ⁽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 docjepljivanja ⁽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 docjepljivanja ⁽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.

*analiza rSBA provedena je u laboratorijima Zavoda za javno zdravstvo Engleske (PHE) u Ujedinjenom Kraljevstvu

**analiza hSBA provedena je u laboratorijim GSK

⁽¹⁾uzorkovanje krvi provedeno je 21 do 48 dana nakon cijepljenja

U ispitivanju MenACWY-TT-087 dojenčad je primila bilo jednokratnu primarnu dozu u dobi od 6 mjeseci, nakon koje je slijedilo docjepljivanje u dobi od 15 do 18 mjeseci (u obje vremenske točke

cijepljenja bilo je istodobno primijenjeno cjepivo DTaP-IPV/Hib i 10-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo), ili tri primarne doze u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci, nakon kojih je slijedilo docjepljivanje u dobi od 15 do 18 mjeseci. Jednokratna primarna doza primijenjena u dobi od 6 mjeseci izazvala je robustne titre rSBA na četiri grupe meningokoka, izmjerene postotkom ispitanika s rSBA titrima ≥ 8 , koji su se mogli usporediti s odgovorima nakon zadnje doze primarne serije od tri doze. Docjepljivanje je proizvelo robustne odgovore protiv sve četiri grupe meningokoka koji su se mogli usporediti između dvije grupe koje su primile doze cjepiva. Rezultati su prikazani u tablici 3.

Tablica 3: Titri rSBA i hSBA nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix u dojenčadi u dobi od 6 mjeseci te prije i nakon docjepljivanja u dobi od 15 do 18 mjeseci (ispitivanje MenACWY-TT-087)

Meningokok serogrupe	Vremenska točka	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nakon 1. doze ⁽¹⁾	163	98,8 % (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3 % (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Prije docjepljivanja	131	81,7 % (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2 % (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	139	99,3 % (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100 % (95,7; 100)	1416 (1140; 1758)
C	Nakon 1. doze ⁽¹⁾	163	99,4 % (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100 % (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Prije docjepljivanja	131	65,6 % (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2 % (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	139	99,3 % (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100 % (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W	Nakon 1. doze ⁽¹⁾	163	93,9 % (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2 % (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Prije docjepljivanja	131	77,9 % (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100 % (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	139	100 % (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100 % (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Nakon 1. doze ⁽¹⁾	163	98,8 % (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3 % (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Prije docjepljivanja	131	88,5 % (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4 % (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Nakon docjepljivanja ⁽¹⁾	139	100 % (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100 % (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

Analiza imunogenosti provedena je na primarnoj kohorti u skladu s protokolom (engl. *according to protocol*, ATP).

*analiza rSBA provedena je u laboratorijima Zavoda za javno zdravstvo Engleske u Ujedinjenom Kraljevstvu

**analiza hSBA provedena je u Neomeđu, u Kanadi

⁽¹⁾ uzorkovanje krvi provedeno je 1 mjesec nakon cijepljenja

Kao sekundarna mjera ishoda u ispitivanju MenACWY-TT-087 mjereni su titri hSBA. Iako su opaženi slični odgovori na grupe A i C uz obje primjene lijeka, jednokratna primarna doza u dojenčadi u dobi od 6 mjeseci bila je povezana s nižim titrima hSBA na grupe W-135 i Y, izmjerene postotkom

ispitanika s hSBA titrima ≥ 8 [87,2 % (95 % CI: 74,3; 95,2), odnosno 92,3 % (95 % CI: 81,5; 97,9)] u usporedbi s tri primarne doze u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci [100 % (95 % CI: 96,6; 100), odnosno 100 % (95 % CI: 97,1; 100)] (vidjeti dio 4.4). Nakon docjepljivanja hSBA titri za sve četiri grupe meningokoka mogli su se usporediti između dvije primjene lijeka. Rezultati su prikazani u tablici 3.

Imunogenost u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseca

U kliničkim ispitivanjima MenACWY-TT-039 i MenACWY-TT-040, jednokratna doza cjepiva Nimenrix potakla je SBA titre na četiri meningokokne grupe, s rSBA titrima na grupu C koji se mogu usporediti s onima koje je postiglo odobreno cjepivo MenC-CRM u smislu postotka ispitanika s rSBA titrima ≥ 8 . Kao sekundarna mjera ishoda u ispitivanju MenACWY-TT-039 također je mjerena vrijednost hSBA. Rezultati su prikazani u tablici 4.

Tablica 4: Titri SBA* nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili MenC-CRM) u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseca (ispitivanja MenACWY-TT-039/040)

Menin gokok serogr upe	Cjepivo	Ispitivanje MenACWY-TT-039 (1)						Ispitivanje MenACWY-TT-040 (2)		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5 % (96,6; 99,5)	196 (175; 219)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	cjepivo MenC- CRM	121	97,5 % (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5 ; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

Analiza imunogenosti je provedena u ATP kohortama (od engl. *according to protocol cohorts*, kohorte prema protokolu).

(1) uzimanje uzoraka krvi 42 do 56 dana nakon cijepljenja

(2) uzimanje uzoraka krvi 30 do 42 dana nakon cijepljenja

*analize SBA provedene su u laboratorijima tvrtke GSK

U MenACWY-TT-104 ispitivanju Nimenrix je nakon jedne ili dvije doze primijenjene u razmaku od 2 mjeseca potakao rSBA titre na sve četiri grupe meningokoka koje su slične u smislu postotka ispitanika s rSBA titrom ≥ 8 i GMT, kako je prikazano u tablici 5.

Tablica 5: rSBA i hSBA titri nakon primjene jedne ili dvije doze cjepiva Nimenrix pri čemu je prva doza primijenjena u male djece u dobi od 12 do 14 mjeseci (ispitivanje MenACWY-TT-104)

Meningokok serogrupe	Skupina prema primljenoj dozi cjepiva Nimenrix	Vrem. točka ⁽¹⁾	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	1 doza	Nakon 1. doze	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
	2 doze	Nakon 1. doze	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275,2 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)
		Nakon 2. doze	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176,3 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
C	1 doza	Nakon 1. doze	179	95,0% (90,7; 97,7)	452,3 (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
	2 doze	Nakon 1. doze	157	95,5% (91,0; 98,2)	369,3 (281; 485)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Nakon 2. doze	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
W-135	1 doza	Nakon 1. doze	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5% (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
	2 doze	Nakon 1. doze	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9% (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		Nakon 2. doze	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
Y	1 doza	Nakon 1. doze	180	92,8% (88,0; 96,1)	951 (705; 1285)	71	67,6% (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
	2 doze	Nakon 1. doze	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3% (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		Nakon 2. doze	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)

Analiza imunogenosti provedena je na ATP kohorti

⁽¹⁾ uzorkovanje krvi provedeno 21 do 48 dana nakon cijepljenja

*analiza rSBA provedena je u laboratorijima Zavoda za javno zdravstvo Engleske

**analiza hSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK

U ispitivanju MenACWY-TT-104, titri hSBA su mjereni kao sekundarna mjera ishoda. Nimenrix je potakao titre hSBA na grupe W-135 i Y koji su bili viši u smislu postotka ispitanika s hSBA titrom ≥ 8 kada su dane dvije doze u odnosu na davanje jedne doze (vidjeti dio 4.4). Nimenrix je potakao titre hSBA na grupe A i C koji su bili slični u smislu postotka ispitanika s hSBA titrom ≥ 8 kada su dane dvije doze u odnosu na davanje jedne doze. Rezultati su prikazani u tablici 5.

Titri rSBA i hSBA određeni su tijekom razdoblja od 10 godina u djece primarno cijepljene jednom dozom cjepiva Nimenrix ili MenC-CRM u dobi od 12 do 23 mjeseca u ispitivanju MenACWY-TT-

027. Postojanost titara SBA procijenjena je u dva produžetka ispitivanja: MenACWY-TT-032 (do 5 godina) i MenACWY-TT-100 (do 10 godina). Ispitivanje MenACWY-TT-100 također je procijenilo odgovor na jednokratnu dozu docjepljivanja cjepivom Nimenrix primijenjenu 10 godina nakon početnog cijepljenja cjepivom Nimenrix ili MenC-CRM. Rezultati su prikazani u tablici 6 (vidjeti dio 4.4).

Tablica 6: Titri rSBA i hSBA nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili MenC-CRM) u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseca, postojanost do 10 godina i nakon docjepljivanja primijenjenog 10 godina nakon početnog cijepljenja (ispitivanja MenACWY-TT-027/032/100)

Menin gokok serogr upe	Cjepivo	Vremenska točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		4. godina ⁽²⁾	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. godina ⁽²⁾	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)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivan ja)	62	66,1% (53,0; 77,7)	28,9 (16,4; 51,0)	59	25,4% (15,0; 38,4)	4,2 (3,0; 5,9)
		(poslije docjepljivan ja) ^(3,4)	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190 (165; 219)
		4. godina ⁽²⁾	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		5. godina ⁽²⁾	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivan ja)	62	82,3 % (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(poslije docjepljivan ja) ^(3,4)	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	MenC- CRM vaccine	1. mjesec ⁽¹⁾	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		4. godina ⁽²⁾	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		5. godina ⁽²⁾	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivan ja)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(poslije docjepljivan ja) ^(3,4)	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)
W-135	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		4. godina ⁽²⁾	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)

Menin gokok serogr upe	Cjepivo	Vremenska točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
		5. godina ⁽²⁾	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)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivan ja)	62	30,6% (19,6; 43,7)	15,8 (9,1; 27,6)	52	44,2% (30,5; 58,7)	7,7 (4,9; 12,2)
		(poslije docjepljivan ja) ^(3,4)	62	100% (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		4. godina ⁽²⁾	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. godina ⁽²⁾	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)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivan ja)	62	45,2% (32,5; 58,3)	27,4 (14,7; 51,0)	56	42,9% (29,7; 56,8)	9,1 (5,5; 15,1)
		(poslije docjepljivan ja) ^(3,4)	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

Analiza imunogenosti provedena je na ATP kohortama 1 mjesec i 5 godina nakon cijepjenja i docjepljivanja ATP kohorte.. Ispitanici sa suboptimalnim odgovorom na grupu meningokoka C (definiran kao titar SBA ispod unaprijed utvrđene granične vrijednosti testa) trebali su primiti dodatnu dozu cjepiva MenC prije 6. godine. Ti su ispitanici bili isključeni iz analize u 4. i 5. godini, ali su bili uključeni u analizu u 10. godini.

- (1) Ispitivanje MenACWY-TT-027
- (2) Ispitivanje MenACWY-TT-032
- (3) Ispitivanje MenACWY-TT-100
- (4) Uzorkovanje krvi provedeno je mjesec dana nakon docjepljivanja u 10. godini.

*analiza rSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK za uzorke mjesec dana nakon primarnog cijepjenja i u laboratorijima javnog zdravstva Engleske u Ujedinjenom Kraljevstvu za naknadne vremenske točke uzorkovanja
**analiza hSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK i u Neomedu, u Kanadi za vremenske točke u ispitivanju MenACWY-TT-102.

Postojanost odgovora na docjepljivanje

Ispitivanje MenACWY-TT-102 procijenilo je postojanost titara SBA do 6 godina nakon docjepljivanja cjepivom Nimenrix ili MenC-CRM₁₉₇ primijenjenog u ispitivanju MenACWY-TT-048 u djece koja su inicijalno primila isto cjepivo u dobi od 12 do 23 mjeseca tijekom ispitivanja MenACWY-TT-039. Jednokratna doza docjepljivanja primijenjena je 4 godine nakon početnog cijepjenja. Rezultati su prikazani u tablici 7 (vidjeti dio 4.4).

Tablica 7: Titri rSBA i hSBA nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili MenC-CRM) u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseci, postojanost u 4. godini i odgovor nakon docjepljivanja 4 godine nakon početnog cijepjenja i postojanost do 6 godina nakon docjepljivanja (ispitivanja MenACWY-TT-039/048/102)

Meningo kok serogr upe	Cjepivo	Vremenska točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008, 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		4. godina ⁽²⁾ (prije	212	74,5% (68,1; 80,2)	112 (80,3 156)	187	28,9% (22,5; 35,9)	4,8 (3,9; 5,9)

Tablica 7: Titri rSBA i hSBA nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili MenC-CRM) u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseci, postojanost u 4. godini i odgovor nakon docjepljivanja 4 godine nakon početnog cijepljenja i postojanost do 6 godina nakon docjepljivanja (ispitivanja MenACWY-TT-039/048/102)

Meningo kok serogrup e	Cjepivo	Vremenska točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
C	Nimenrix	docjepljivanja cjepivom Nimenrix)						
		(nakon docjepljivanja) ^(2,3)	214	100% (98,3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	99,5% (97,3; 100)	1343 (1119; 1612)
		5 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	137	89,8% (83,4; 94,3)	229 (163; 322)	135	53,3% (44,6; 62,0)	13,2 (9,6; 18,3)
		6 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	134	92,5% (86,7; 96,4)	297 (214; 413)	130	58,5% (49,5; 67,0)	14,4 (10,5; 19,7)
		1. mjesec ⁽¹⁾	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		4. godina ⁽²⁾ (prije docjepljivanja cjepivom Nimenrix)	213	39,9% (33,3; 46,8)	12,1 (9,6; 15,2)	200	73,0% (66,3; 79,0)	31,2 (23,0; 42,2)
C	Nimenrix	(nakon docjepljivanja) ^(2,3)	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15831 (13626; 18394)
		5 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	137	80,3 % (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3 % (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	134	71,6 % (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7 % (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
		1. mjesec ⁽¹⁾	121	97,5 % (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9 % (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
		4. godina ⁽²⁾ (prije docjepljivanja cjepivom MenC-CRM ₁₉₇)	43	37,2 % (23,0; 53,3)	14,3 (7,7; 26,5)	31	48,4 % (30,2; 66,9)	11,9 (5,1; 27,6)
		(nakon docjepljivanja) ^(2,3)	43	100 % (91,8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100 % (89,4; 100)	8646 (5887; 12699)
	Cjepivo MenC-CRM	5 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	23	78,3 % (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100 % (85,2; 100)	241 (139; 420)
		6 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	23	65,2 % (42,7; 83,6)	33,0 (14,7; 74,2)	23	95,7 % (78,1; 99,9)	169 (94,1; 305)
		1. mjesec ⁽¹⁾	354	100 % (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5 % (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		4. godina ⁽²⁾ (prije docjepljivanja cjepivom Nimenrix)	213	48,8 % (41,9; 55,7)	30,2 (21,9; 41,5)	158	81,6 % (74,7; 87,3)	48,3 (36,5; 63,9)
		(nakon docjepljivanja) ^(2,3)	215	100 % (98,3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	100 % (98,1; 100)	14411 (12972; 16010)
		5 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	137	88,3 % (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100 % (97,3; 100)	327 (276; 388)
W-135	Nimenrix	6 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	134	85,8 % (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5 % (94,7; 99,8)	314 (255; 388)

Tablica 7: Titri rSBA i hSBA nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili MenC-CRM) u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseci, postojanost u 4. godini i odgovor nakon docjepljivanja 4 godine nakon početnog cijepljenja i postojanost do 6 godina nakon docjepljivanja (ispitivanja MenACWY-TT-039/048/102)

Meningo kok serogrup e	Cjepivo	Vremenska točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
Y	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	354	100 % (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3 % (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		4. godina ⁽²⁾ (prije docjepljivanja cjepivom Nimenrix)	213	58,2 % (51,3; 64,9)	37,3 (27,6; 50,4)	123	65,9 % (56,8; 74,2)	30,2 (20,2; 45,0)
		(nakon docjepljivanja) ^(2,3)	215	100 % (98,3; 100,0)	4585 (4129; 5093)	173	100 % (97,9; 100)	6776 (5961; 7701)
		5 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	137	92,7 % (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8 % (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 godina nakon docjepljivanja ⁽⁴⁾	134	94,0 % (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7 % (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

Analiza imunogenosti provedena je na ATP kohorti za svaku vremensku točku.

- (1) Ispitivanje MenACWY-TT-039
- (2) Ispitivanje MenACWY-TT-048
- (3) Uzorkovanje krvi provedeno je mjesec dana nakon docjepljivanja u 4. godini.
- (4) Ispitivanje MenACWY-TT-102

*Analiza rSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK za uzorke mjesec dana nakon primarnog cijepljenja i u laboratorijima Javnog zdravstva Engleske u Ujedinjenom Kraljevstvu za naknadne vremenske točke uzorkovanja.

**Analiza hSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK i u Neomedu, u Kanadi za vremenske točke u ispitivanju MenACWY-TT-102.

Imunogenost u djece u dobi od 2 do 10 godina

U ispitivanju MenACWY-TT-081, djelotvornost jednokratne doze cjepiva Nimenrix bila je ista onoj odobrenog cjepiva MenC-CRM u smislu odgovora na cjepivo 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 cjepivo MenC-CRM [5292 (95% CI: 3815; 7340)].

U MenACWY-TT-038 ispitivanju djelotvornost jednokratne doze cjepiva Nimenrix bila je ista onoj odobrenog cjepiva ACWY-PS u pogledu odgovora na cjepivo za četiri grupe meningokoka kako je prikazano u tablici 8.

Tablica 8: Titri rSBA* nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS) u djece u dobi od 2 do 10 godina (ispitivanje MenACWY-TT-038)

Meningo kok serogrupe	Nimenrix ⁽¹⁾			ACWY-PS cjepivo ⁽¹⁾		
	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)	11 543 (10 873; 12 255)	236	82,6% (77,2; 87,2)	2158 (1815; 2565)
Y	723	92,7% (90,5; 94,5)	10 825 (10 233; 11 452)	240	68,8% (62,5; 74,6)	2613 (2237; 3052)

Analiza imunogenosti je provedena na ATP-kohorti.

⁽¹⁾ uzorkovanje krvi provedeno je mjesec dana nakon docjepljivanja

VR: odgovor na cjepivo (*vaccine response*) definiran kao omjer ispitanika s:

- titrima rSBA \geq 32 u inicijalno seronegativnih ispitanika (tj. titar pred cijepljenje <8)
- barem četverostrukim povećanjem u titrima rSBA od statusa prije cijepljenja do statusa nakon cijepljenja za inicijalno seropozitivne ispitanike (tj. titar prije cijepljenja rSBA \geq 8)

*analiza rSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK

Postojanost titara SBA procijenjena u djece koja su primarno cijepljena u ispitivanju MenACWY-TT-081 kako je prikazano u tablici 9 (vidjeti dio 4.4).

Tablica 9. Titri rSBA i hSBA do 44 mjeseca nakon primjene cjepiva Nimenrix (ili MenC-CRM) u djece u dobi od 2 do 10 godina u vrijeme cijepljenja (Ispitivanje MenACWY-TT-088)

Meningo kok serogrup e	Cjepivo	Vrem. točka (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)
	cjepivo 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 (149,3; 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 točku.

*analiza rSBA provedena je u laboratorijima javnog zdravstva Engleske u Ujedinjenom Kraljevstvu

**analiza hSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK

Postojanost titara hSBA je procijenjena jednu godinu nakon cijepljenja u djece u dobi od 6 do 10 godina koja su primarno cijepljena u ispitivanju MenACWY-TT-027 (Tablica 10) (vidjeti dio 4.4).

Tablica 10: Titri hSBA* nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS) u djece u dobi od 6 do 10 godina i postojanost 1 godinu nakon cijepjenja (ispitivanja MenACWY-TT-027/028)

Mening okok serogru pe	Cjepivo	1 mjesec nakon cijepjenja (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)
	Cjepivo 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)
	Cjepivo 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)
	Cjepivo 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)
	Cjepivo 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 nakon godine dana.

Analiza hSBA nije provedena za djecu u dobi od 2 do <6 godina (u vrijeme cijepjenja).

*analiza hSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK

Titri SBA određeni su tijekom razdoblja od 10 godina u djece primarno cijepjene jednom dozom cjepiva Nimenrix ili ACWY-PS u dobi od 2 do 10 godina tijekom ispitivanja MenACWY-TT-027. Postojanost titara SBA procijenjena je u dva produžetka ispitivanja: MenACWY-TT-032 (do 5 godina) i MenACWY-TT-100 (do 10 godina). Ispitivanje MenACWY-TT-100 također je procijenilo odgovor na jednokratnu dozu docijepjivanja cjepivom Nimenrix primijenjenu 10 godina nakon početnog cijepjenja cjepivom Nimenrix ili ACWY-PS. Rezultati su prikazani u tablici 11 (vidjeti dio 4.4).

Tablica 11: Titri rSBA i hSBA nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS) u djece u dobi od 2 do 10 godina, postojanost do 10 godina i nakon docjepljivanja primijenjenog 10 godina nakon početnog cijepljenja (ispitivanja MenACWY-TT-027/032/100)

Meningo kok serogrupe	Cjepivo	Vremenska točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111 ⁽⁵⁾	81,1 % (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		5. godina ⁽²⁾	98	90,8 % (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--
		6. godina ⁽³⁾	98	79,6 % (70,3; 87,1)	107 (66,0; 174)	90	41,1 % (30,8; 52,0)	6,5 (4,8; 8,8)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	73	89,0 % (79,5; 95,1)	96,3 (57,1; 163)	62	33,9 % (22,3; 47,0)	4,5 (3,3; 6,2)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	74	95,9 % (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100 % (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
	Cjepivo ACWY-PS	1. mjesec ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35 ⁽⁵⁾	25,7 % (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		5. godina ⁽²⁾	13	15,4 % (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--
		6. godina ⁽³⁾	24	12,5 % (2,7; 32,4)	5,8 (3,5; 9,6)	21	33,3 % (14,6; 57,0)	5,9 (3,0; 11,7)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	17	23,5 % (6,8; 49,9)	8,0 (3,3; 19,3)	17	29,4% (10,3; 56,0)	6,2 (2,4; 15,7)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	17	100 % (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100 % (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107 ⁽⁵⁾	89,7 % (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		5. godina ⁽²⁾	98	90,8 % (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--
		6. godina ⁽³⁾	98	82,7 % (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8 % (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	74	85,1 % (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8 % (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100 % (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
	Cjepivo ACWY-PS	1. mjesec ⁽¹⁾	74	100 % (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38 ⁽⁵⁾	39,5 % (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		5. godina ⁽²⁾	13	100 % (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--
		6. godina ⁽³⁾	24	79,2 % (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100 % (85,8; 100)	235 (122; 451)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	17	76,5 % (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100,0 % (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	17	100 % (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94,1 (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)

Tablica 11: Titri rSBA i hSBA nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS) u djece u dobi od 2 do 10 godina, postojanost do 10 godina i nakon docjepljivanja primijenjenog 10 godina nakon početnog cijepljenja (ispitivanja MenACWY-TT-027/032/100)

W-135	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107 ⁽⁵⁾	95,3 % (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		5. godina ⁽²⁾	98	78,6 % (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--
		6. godina ⁽³⁾	98	73,5 % (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5 % (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	74	68,9 % (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0 % (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100 % (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	Cjepivo ACWY-PS	1. mjesec ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35 ⁽⁵⁾	34,3 % (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		5. godina ⁽²⁾	13	0 % (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--
		6. godina ⁽³⁾	24	12,5 % (2,7; 32,4)	7,6 (3,7; 15,6)	23	30,4 % (13,2; 52,9)	7,0 (2,9; 16,9)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	17	23,5 % (6,8; 49,9)	15,4 (4,2; 56,4)	15	26,7 % (7,8; 55,1)	4,1 (2,0; 8,5)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	17	94,1 % (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100 % (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	Nimenrix	1. mjesec ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94 ⁽⁵⁾	83,0 % (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		5. godina ⁽²⁾	98	78,6 % (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--
		6. godina ⁽³⁾	98	71,4 % (61,4; 80,1)	136 (82,6; 225)	89	65,2 % (54,3; 75,0)	40,3 (23,9; 68,1)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	74	67,6 % (55,7; 78,0)	98,5 (54,3; 179)	65	72,3 % (59,8; 82,7)	35,7 (21,0; 60,6)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100 % (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
	Cjepivo ACWY-PS	1. mjesec ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32 ⁽⁵⁾	43,8 % (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		5. godina ⁽²⁾	13	7,7 % (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	nije dostupno ⁽⁶⁾	--	--
		6. godina ⁽³⁾	24	20,8 % (7,1; 42,2)	11,6 (4,7; 28,7)	24	25,0 % (9,8; 46,7)	7,3 (2,7; 19,8)
		10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	17	17,6 % (3,8; 43,4)	10,2 (3,5; 30,2)	14	35,7 % (12,8; 64,9)	7,8 (2,5; 24,4)
		(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	17	100 % (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100 % (80,5; 100)	454 (215; 960)

Analiza imunogenosti provedena je na ATP kohorti za svaku vremensku točku. Ispitanici sa suboptimalnim odgovorom na grupu meningokoka C (definiran kao titar SBA ispod unaprijed utvrđene granične vrijednosti testa) trebali su primiti dodatnu dozu cjepiva MenC prije 6. godine. Ti su ispitanici bili isključeni iz analize u 5. godini, ali su bili uključeni u analize u 6. i 10. godini.

(1) Ispitivanje MenACWT-TT-027

(2) Ispitivanje MenACWY-TT-032

- (3) Ispitivanje MenACWY-TT-100
- (4) Uzorkovanje krvi provedeno je mjesec dana nakon docjepljivanja u 10. godini.
- (5) Uključuje djecu u dobi od 6 do <11 godina. Analiza hSBA nije provedena za djecu u dobi od 2 do <6 godina (u vrijeme cijepjenja).
- (6) Prema protokolu za ispitivanje MenACWY-TT-032, hSBA nije mjereno za ovu dobnu skupinu u 5. godini.

*Analiza rSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK za uzorke mjesec dana nakon primarnog cijepjenja i u laboratorijima Javnog zdravstva Engleske u Ujedinjenom Kraljevstvu za naknadne vremenske točke uzorkovanja.

**analiza hSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK i u Neomedu, u Kanadi za vremenske točke u ispitivanju MenACWY-TT-100.

Imunogenost u adolescenata u dobi od 11 do 17 godina i odraslih u dobi \geq 18 godina

U dva klinička ispitivanja provedena u adolescenata u dobi od 11 do 17 godina (ispitivanje MenACWY-TT-036) i u odraslih u dobi od 18 do 55 godina (ispitivanje MenACWY-TT-035), primijenjena je jedna doza cjepiva Nimenrix ili jedna doza cjepiva ACWY-PS.

Nimenrix se pokazao imunološki neinferioran spram cjepiva ACWY-PS u smislu odgovora na cjepivo kao što je prikazano u tablici 12.

Tabela 12: Titri rSBA* nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS) u adolescenata u dobi od 11 do 17 godina i odraslih u dobi od 18 do 55 godina (ispitivanja MenACWY-TT-035/036) Meningokok serogrupe

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

Analiza imunogenosti je provedena na ATP-kohorti.

(1) Uzorkovanje krvi provedeno je mjesec dana nakon docjepljivanja.

VR: odgovor na cjepivo definiran kao omjer ispitanika s:

- titrima rSBA \geq 32 u inicijalno seronegativnih ispitanika (tj. titar rSBA prije cijepjenja <8)
- barem četverostrukim povećanjem u titrima rSBA od statusa prije cijepjenja do statusa nakon cijepjenja za inicijalno seropozitivne ispitanike (tj. titar rSBA prije cijepjenja \geq 8)

*analiza rSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK

Titri rSBA određeni su tijekom razdoblja od 10 godina u ispitanika primarno cijepjenih jednom dozom cjepiva Nimenrix ili ACWY-PS u dobi od 11 do 17 godina tijekom ispitivanja MenACWY-TT-036. Postojanost titara rSBA procijenjena je u dva produžetka ispitivanja: MenACWY-TT-043 (do 5 godina) i MenACWY-TT-101 (u 10. godini). Ispitivanje MenACWY-TT-101 također je procijenilo odgovor na jednokratnu dozu docjepljivanja cjepivom

Nimenrix primijenjenu 10 godina nakon početnog cijepljenja cjepivom Nimenrix ili ACWY-PS. Rezultati su prikazani u tablici 13.

Tablica 13: Titri rSBA* nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS) u adolescenata u dobi od 11 do 17 godina, postojanost do 10 godina i nakon docjepljivanja primijenjenog 10 godina nakon početnog cijepljenja (ispitivanja MenACWY-TT-036/043/101)

Menin gokok serogr upe	Vrem. točka	Nimenrix			ACWY-PS cjepivo		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	1. mjesec ⁽¹⁾	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	3. godina ⁽²⁾	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	5. godina ⁽²⁾	236	97,5 % (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0 % (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanj a)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(poslije docjepljivanj a) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	1. mjesec ⁽¹⁾	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	3. godina ⁽²⁾	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	5. godina ⁽²⁾	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1 % (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanj a)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(poslije docjepljivanj a) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391; 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	1. mjesec ⁽¹⁾	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	3. godina ⁽²⁾	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	5. godina ⁽²⁾	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanj a)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(poslije docjepljivanj a) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	1. mjesec ⁽¹⁾	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	3. godina ⁽²⁾	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	5. godina ⁽²⁾	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3 % (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	10. godina ⁽³⁾	162	90,7%	447	51	49,0%	32,9

Menin gokok serogr upe	Vrem. točka	Nimenrix			ACWY-PS cjepivo		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
	(prije docjepljivanj a)		(85,2; 94,7)	(333; 599)		(34,8; 63,4)	(17,1; 63,3)
	(poslije docjepljivanj a) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

Analiza imunogenosti je provedena na ATP-kohorti za svaku vremensku točku.

- (1) Ispitivanje MenACWY-TT-036
- (2) Ispitivanje MenACWY-TT-043
- (3) Ispitivanje MenACWY-TT-101
- (4) Uzorkovanje krvi provedeno je mjesec dana nakon docjepljivanja u 10. godini.

*analiza rSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK za uzorke mjesec dana nakon primarnog cijepjenja i u PHE laboratorijima u Ujedinjenom Kraljevstvu za naknadne vremenske točke uzorkovanja.

Postojanost hSBA je procijenjena jednu godinu i pet godine nakon cijepjenja u adolescenata i u odraslih koji su cijepjeni u ispitivanju MenACWY-TT-052 kako je prikazano u tablici 14 (vidjeti dio 4.4).

Tablica 14: Titri hSBA* nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix u adolescenata i u odraslih u dobi od 11 do 25 godina i postojanost do 5 godina nakon cijepjenja (ispitivanja MenACWY-TT-052/059)

Meningokok serogrupe	Vremenska točka	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	1. mjesec ⁽¹⁾	356	82,0% (77,6; 85,9)	58.7 (48.6; 70.9)
	1. godina ⁽²⁾	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
	5. godina ⁽²⁾	141	48,9 % (40,4; 57,5)	8.9 (6,8; 11,8)
C	1. mjesec ⁽¹⁾	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
	1. godina ⁽²⁾	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
	5. godina ⁽²⁾	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
W-135	1. mjesec ⁽¹⁾	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
	1. godina ⁽²⁾	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
	5. godina ⁽²⁾	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
Y	1. mjesec ⁽¹⁾	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
	1. godina ⁽²⁾	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
	5. godina ⁽²⁾	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

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

- (1) Ispitivanje MenACWY-TT-052
- (2) Ispitivanje MenACWY-TT-059

*analiza hSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK

Titri rSBA određeni su tijekom razdoblja od 10 godina u ispitanika primarno cijepjenih jednom dozom cjepiva Nimenrix ili ACWY-PS u dobi od 11 do 55 godina tijekom ispitivanja MenACWY-TT-015. Postojanost titara rSBA procijenjena je u dva produžetka ispitivanja: MenACWY-TT-020 (do 5 godina) i MenACWY-TT-099 (do 10 godina). Ispitivanje MenACWY-TT-099 također je procijenilo odgovor na jednokratnu dozu docjepljivanja cjepivom Nimenrix primijenjenu 10 godina nakon početnog cijepjenja cjepivom Nimenrix ili ACWY-PS. Rezultati su prikazani u tablici 15.

Tablica 15: Titri rSBA* nakon primjene jednokratne doze cjepiva Nimenrix (ili ACWY-PS) u adolescenata i odraslih osoba u dobi od 11 do 55 godina, postojanost do 10 godina, i nakon docjepljivanja primijenjenog 10 godina nakon početnog cijepljenja (ispitivanja MenACWY-TT-015/020/099)

Meningo kok serogrupe	Vremenska točka	Nimenrix			Cjepivo ACWY-PS		
		N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	1. mjesec ⁽¹⁾	323	100 % (98,9; 100)	4945 (4452; 5493)	112	100 % (96,8; 100)	2190 (1858; 2582)
	4. godina ⁽²⁾	43	95,3 % (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5 % (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	5. godina ⁽²⁾	51	84,3 % (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9 % (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	155	78,1 % (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2 % (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	4060 (3384; 4870)	52	100 % (93,2; 100)	3585 (2751; 4672)
C	1. mjesec ⁽¹⁾	341	99,7 % (98,4; 100)	10074 (8700; 11665)	114	100 % (96,8; 100)	6546 (5048; 8488)
	4. godina ⁽²⁾	43	76,7 % (61,4; 88,2)	126 (61,6; 258)	17	41,2 % (18,4; 67,1)	16,7 (5,7; 48,7)
	5. godina ⁽²⁾	51	72,5 % (58,3; 84,1)	78,5 (41,8; 147)	18	38,9 % (17,3; 64,3)	17,3 (6,0; 49,7)
	10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	154	90,9 % (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5 % (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	13824 (10840; 17629)	52	98,1 % (89,7; 100)	3444 (1999; 5936)
W-135	1. mjesec ⁽¹⁾	340	99,7 % (98,4; 100)	8577 (7615; 9660)	114	100 % (96,8; 100)	2970 (2439; 3615)
	4. godina ⁽²⁾	43	90,7 % (77,9; 97,4)	240 (128; 450)	17	17,6 % (3,8; 43,4)	8,3 (3,6; 19,5)
	5. godina ⁽²⁾	51	86,3 % (73,7; 94,3)	282 (146; 543)	19	31,6 % (12,6; 56,6)	15,4 (5,7; 41,9)
	10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	154	71,4 % (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2 % (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	23431 (17351; 31641)	52	98,1 % (89,7; 100)	5793 (3586; 9357)
Y	1. mjesec ⁽¹⁾	340	100 % (98,9; 100)	10315 (9317; 11420)	114	100 % (96,8; 100)	4574 (3864; 5414)
	4. godina ⁽²⁾	43	86,0 % (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	47,1 % (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	5. godina ⁽²⁾	51	92,2 % (81,1; 97,8)	770 (439; 1351)	19	63,2 % (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	10. godina ⁽³⁾ (prije docjepljivanja)	154	86,4 % (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5 % (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(poslije docjepljivanja) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	8958 (7602; 10558)	52	100 % (93,2; 100)	5138 (3528; 7482)

Analiza imunogenosti provedena je na ATP kohortama 1 mjesec i 5 godina nakon cijepljenja i docjepljivanja ATP kohorte.

(1) Ispitivanje MenACWY-TT-015

(2) Ispitivanje MenACWY-TT-020

(3) Ispitivanje MenACWY-TT-099

(4) Uzorkovanje krvi provedeno je mjesec dana nakon docjepljivanja u 10. godini.

*Analiza rSBA provedena je u laboratorijima tvrtke GSK za uzorke mjesec dana nakon primarnog cijepljenja i u laboratorijima Javnog zdravstva Engleske u Ujedinjenom Kraljevstvu za naknadne vremenske točke uzorkovanja.

U zasebnom je ispitivanju (MenACWY-TT-085) jedna doza cjepiva Nimenrix primijenjena u 194 odrasla Libanonca u dobi od 56 ili više godina (uključujući 133 ispitanika u dobi od 56 do 66 godina i 61 ispitanika starijeg od 65 godina). Postotak ispitanika s titrima rSBA (mjereno u GSK-ovim laboratorijima) ≥ 128 prije cijepljenja bio je u rasponu od 45% (grupa C) do 62% (grupa Y). Ukupno gledano 1 mjesec nakon cijepljenja postotak cjepiva s titrom rSBA ≥ 128 bio je u rasponu od 93% (grupa C) do 97% (grupa Y). U podskupini u dobi većoj od 65 godina postotak cjepiva s titrima ≥ 128 1 mjesec nakon cijepljenja bio je u rasponu od 90% (grupa A) do 97% (grupa Y).

Odgovor na docjepljivanje u ispitanika koji su prethodno cijepljeni konjugiranim meningokoknim cjepivom protiv bakterije *Neisseria meningitidis*

Docjepljivanje cjepivom Nimenrix u ispitanika koji su prethodno primili monovalentno (MenC-CRM) ili četvevalentno konjugirano meningokokno cjepivo (MenACWY-TT) ispitivano je u ispitanika starijih od 12 mjeseci koji su primili docjepljivanje. Primjećeni su jasni anamnestički odgovori na antigene (vidjeti tablice 6, 7, 11, 13 i 15).

Odgovor na Nimenrix u ispitanika koji su prethodno cijepljeni nekonjugiranim polisaharidnim cjepivom protiv bakterije *Neisseria meningitidis*

U ispitivanju MenACWY-TT-021 provedenom u ispitanika u dobi od 4,5 do 34 godine, imunogenost cjepiva Nimenrix danog između 30 i 42 mjeseca nakon cijepljenja cjepivom ACWY-PS je uspoređena s imunogenosti cjepiva Nimenrix danog ispitanicima iste dobi koji tijekom prethodnih deset godina nisu bili cijepljeni bilo kojim meningokoknim cjepivom. Imunološki odgovor (rSBA titar ≥ 8) je zapažen u sve četiri grupe meningokoka (A, C, W-135, Y) u svih ispitanika bez obzira na prethodno cijepljenje meningokoknim cjepivom. rSBA GMTi su bili značajno niži u ispitanika koji su 30 do 42 mjeseca prije cjepiva Nimenrix primili dozu ACWY-PS cjepiva, 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 usporedilo je imunološke odgovore na dvije doze cjepiva Nimenrix dane u razmaku od 2 mjeseca skupini od 43 ispitanika u dobi od 2 do 17 godina s anatomskom ili funkcionalnom asplenijom i skupini od 43 ispitanika iste dobi s normalnom funkcijom slezene. Mjesec dana nakon prve doze cjepiva i 1 mjesec nakon druge doze slični postotci ispitanika u ove dvije skupine imali su rSBA titre ≥ 8 i ≥ 128 te hSBA titre ≥ 4 i ≥ 8 .

Utjecaj jednokratne doze cjepiva Nimenrix

Kako bi zamijenila konjugirano cjepivo protiv meningokoka grupe C, 2018. godine Nizozemska je uvrstila cjepivo Nimenrix u nacionalni program imunizacije kao jednokratnu dozu za malu djecu u dobi od 14 mjeseci. Naknadna provedba nakon propuštene ili odgođene imunizacije jednokratnom dozom cjepiva Nimenrix za adolescente u dobi od 14 do 18 godina također je započeta 2018. godine i postala je uobičajena praksa 2020. godine koja je dovela do nacionalnog programa imunizacije za malu djecu i adolescente. U roku od dvije godine incidencija meningokokne bolesti uzrokovane meningokokom grupa C, W i Y bila je značajno smanjena za 100 % (95 % CI: 14, 100) u pojedinaca u dobi od 14 do 18 godina, 85 % (95 % CI: 32, 97) u pojedinaca svih dobi podobnih za cijepljenje (izravan učinak) i 50 % (95 % CI: 28, 65) u pojedinaca svih dobi koje nisu podobne za cijepljenje (neizravan učinak). Utjecaj cjepiva Nimenrix prvenstveno je bio uzrokovan smanjenjem bolesti grupe W.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički 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. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

saharoza
trometamol

Otapalo:

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Nakon rekonstitucije:

Nakon rekonstitucije, cjepivo se mora odmah upotrijebiti. Iako se odgoda ne preporučuje, dokazana je stabilnost pri 30°C unutar razdoblja od 8 sati nakon rekonstitucije. Ako se ne upotrijebi unutar 8 sati, ne primijenjujte cjepivo.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u bočici (staklo tip I) s čepom (butil guma) i otapalo u bočici (staklo tip I) s čepom (butil guma).

Veličina pakiranja: 50.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za pripremu cjepiva s otapalom koje dolazi u bočicama

Nimenrix se mora rekonstituirati dodavanjem cijelog sadržaja bočice s otapalom u bočicu koja sadrži prašak.

1. Izvucite cijeli sadržaj bočice s otapalom i dodajte otapalo u bočicu s praškom.
2. Mješavinu treba dobro protresti sve dok se prašak u potpunosti ne otopi u otapalu.

Pripremljeno cjepivo je bistra bezbojna otopina.
Prije primjene, pripremljeno cjepivo treba vizualno pregledati na prisutnost stranih čestica i/ili promjenu izgleda. U slučaju da primijetite bilo koje od navedenog, bacite cjepivo.
Nakon rekonstitucije, cjepivo se mora odmah upotrijebiti.

Za primjenu cjepiva treba upotrijebiti novu iglu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/767/008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. travnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. veljače 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJAZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgija

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Ireland

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje za procjenu neposrednih i dugoročnih titara protutijela potaknutih nakon jedne ili dvije doze cjepiva Nimenrix danog djeci u dobi od 12 do 23 mjeseca. Podaci o sigurnosti i postojanosti protutijela do 5 godina i podaci o istodobnoj primjeni MenACWY-TT s Prevenarom 13 bit će dostupni u serijskim izvješćima o ispitivanju 1, 3 i 5 godina nakon cijepljenja.	1 godina CSR Q1 2017 3 godine CSR Q1 2019 5 godina CSR Q1 2021

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
1 BOČICA I 1 NAPUNJENA ŠTRCALJKA BEZ IGLE
1 BOČICA I 1 NAPUNJENA ŠTRCALJKA S DVIJE IGLE
10 BOČICA I 10 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI BEZ IGLE
10 BOČICA I 10 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI S 20 IGALA

1. NAZIV LIJEKA

Nimenrix prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv meningokoka grupa A, C, W-135 i Y, konjugirano

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,5 ml) cjepiva sadrži 5 mikrograma polisaharida *Neisseria meningitidis* grupa A, C, W-135 i Y.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
saharoza
trometamol
natrijev klorid
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 bočica: prašak
1 napunjena štrcaljka: otapalo
1 doza (0,5 ml)

10 bočica: prašak
10 napunjenih štrcaljki: otapalo
10 x 1 doza (0,5 ml)

1 bočica: prašak
1 napunjena štrcaljka: otapalo
2 igle
1 doza (0,5 ml)

10 bočica: prašak
10 napunjenih štrcaljki: otapalo
20 igala
10 x 1 doza (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu.
Dobro protresti prije primjene.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Primijeniti odmah nakon rekonstitucije.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Odlagati sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/767/001 – pakiranje s 1 kom bez igle
EU/1/12/767/002 – pakiranje od 10 kom bez igle
EU/1/12/767/003 – pakiranje s 1 kom i 2 igle
EU/1/12/767/004 – pakiranje od 10 kom i 20 igala

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
50 BOČICA S PRAŠKOM I 50 BOČICA S OTAPALOM**

1. NAZIV LIJEKA

Nimenrix prašak i otapalo za otopinu za injekciju u bočicama
Cjepivo protiv meningokoka grupa A, C, W-135 i Y, konjugirano

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,5 ml) cjepiva sadrži 5 mikrograma polisaharida *Neisseria meningitidis* grupa A, C, W-135 i Y.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
saharoza
trometamol
natrijev klorid
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju u bočicama
50 bočica: prašak
50 bočica: otapalo
50 x 1 doza (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu.
Dobro protresti prije primjene.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Primijeniti odmah nakon rekonstitucije.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Odlagati sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU1/12/767/008 pakiranje od 50

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA S OTAPALOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Nimenrix
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S OTAPALOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Nimenrix
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA SA MEN ACWY KONJUGIRANIM PRAŠKOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prašak za Nimenrix
MenACWY konjugat
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Nimenrix prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki Cjepivo protiv meningokoka grupa A, C, W-135 i Y, konjugirano

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primijenite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovo je cjepivo propisano Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Ova je uputa napisana s pretpostavkom da će je čitati osoba koja prima cjepivo. Budući da cjepivo mogu primiti i odrasli i djeca, možda ćete čitati uputu za svoje dijete.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Nimenrix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Nimenrix
3. Kako se primjenjuje Nimenrix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nimenrix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Nimenrix i za što se koristi

Što je Nimenrix i za što se koristi

Nimenrix je cjepivo koje pomaže u zaštiti protiv infekcija koje uzrokuju bakterije nazvane "*Neisseria meningitidis*" tipa A, C, W-135 i Y.

Bakterije "*Neisseria meningitidis*" tipa A, C, W-135 i Y mogu uzrokovati opasne bolesti kao što su:

- meningitis - infekcija tkiva koje obavlja mozak i leđnu moždinu
- sepsa - infekcija krvi.

Ove infekcije se lako prenose s osobe na osobu i ako se ne liječe mogu prouzrokovati smrt.

Nimenrix se može dati odraslima, adolescentima, djeci i dojenčadi starijoj od 6 tjedana.

Kako Nimenrix djeluje

Nimenrix pomaže tijelu kako bi ono samo razvilo zaštitu (protutijela) protiv bakterija. Ta protutijela pomažu u zaštiti od bolesti.

Nimenrix će štititi samo od infekcija koje uzrokuje bakterija "*Neisseria meningitidis*" tipa A, C, W-135 i Y.

2. Što morate znati prije nego primite Nimenrix

Nimenrix ne smijete primiti ako

- ste alergični na djelatne tvari ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.). Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip sa svrbežom, nedostatak zraka i oticanje lica ili jezika. **Odmah posjetite svog liječnika ako primijetite bilo koje od navedenog.**

Ako niste sigurni, prije dobivanja cjepiva Nimenrix razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom.

Upozorenja i mjere opreza:

Provjerite s liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite ovo cjepivo:

- imate li infekciju praćenu visokom temperaturom (preko 38°C). Ako se ovo odnosi na Vas, cjepivo ćete primiti tek kada se budete osjećali bolje. Manja infekcija poput prehlade ne bi trebala predstavljati problem. Međutim, razgovarajte prvo s liječnikom ili medicinskom sestrom.
- imate li problema s krvarenjem ili lako dobivate modrice.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), prije primitka cjepiva Nimenrix razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom.

Nimenrix ne mora u potpunosti zaštititi sve koji su se cijepili. Ako imate oslabljen imunološki sustav (kao što je to zbog infekcije HIV-om ili lijekova koji utječu na imunološki sustav), možda od cjepiva Nimenrix nećete dobiti potpunu zaštitu.

Nakon bilo kojeg uboda iglom, a ponekad čak i prije uboda, može doći do gubitka svijesti (većinom kod adolescenata). Obavijestite stoga liječnika ili medicinsku sestru ako je Vaše dijete izgubilo svijest prilikom primanja prošle injekcije.

Drugi lijekovi i Nimenrix

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući druga cjepiva i lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Nimenrix može imati slabije djelovanje ako uzimate lijekove koji utječu na imunološki sustav.

U dojenčadi se cjepivo Nimenrix može primijeniti istodobno s kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa i nestaničnog pertusisa, (uključujući kombinaciju cjepiva protiv difterije, tetanusa i nestaničnog pertusisa i cjepiva protiv hepatitisa B, inaktiviranog poliovirusa ili *Haemophilus influenzae* tipa b), kao što je DTaP-HBV-IPV/Hib cjepivo, te s 10-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

Od prve godine života nadalje Nimenrix se može primjenjivati istodobno sa sljedećim cjepivima: cjepivo protiv hepatitisa A i hepatitisa B, cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele, cjepivo protiv morbila, parotitisa, rubele i varicela, 10-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom ili sezonskim cjepivom protiv gripe bez adjuvansa.

U drugoj godini života, Nimenrix se također može primjenjivati istodobno s kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa i nestaničnog pertusisa, (uključujući kombinaciju cjepiva protiv difterije, tetanusa i nestaničnog pertusisa i cjepiva protiv hepatitisa B, inaktiviranog poliovirusa ili *Haemophilus influenzae* tipa b), kao što je DTaP-HBV-IPV/Hib cjepivo, te s 13-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 9 do 25 godina Nimenrix se može dati istodobno s cjepivom protiv humanog papilomavirusa [tipova 16, 18] i kombiniranim cjepivom protiv difterije (smanjenog sadržaja antigena), tetanusa i nestaničnog pertusisa.

Kad god je moguće, Nimenrix i cjepivo koje sadrži tetanus, poput cjepiva DTaP-HBV-IPV/Hib treba dati u isto vrijeme ili Nimenrix treba dati najmanje mjesec dana prije cjepiva koje sadrži tetanus.

Svako cjepivo treba primijeniti na drugo mjesto.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primite Nimenrix.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Nimenrix utjecati na sposobnost vožnje ili upravljanja strojevima. Međutim, ako se ne osjećate dobro, nemojte voziti ili upravljati bilo kakvim strojevima.

Nimenrix sadrži natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se primjenjuje Nimenrix

Nimenrix će Vam dati liječnik ili medicinska sestra.

Nimenrix se uvijek ubrizgava u mišić, obično u nadlakticu ili u bedro.

Primarna imunizacija

Dojenčad u dobi od 6 tjedana do manje od 6 mjeseci

Vaše dijete će primiti dvije injekcije dane u razmaku od 2 mjeseca npr. u 2. i 4. mjesecu starosti (prvu injekciju može primiti u dobi od 6 tjedana).

Dojenčad u dobi od 6 mjeseci, djeca, adolescenti i odrasli

Jedna injekcija.

Docjepljivanja

Dojenčad u dobi od 6 tjedana do manje od 12 mjeseci:

Jedno docjepljivanje u dobi od 12 mjeseci, najmanje 2 mjeseca nakon zadnje doze cjepiva Nimenrix.

Prethodno cijepljeni pojedinci u dobi od 12 mjeseci i stariji:

Molimo obavijestite svog liječnika ako ste prethodno primili injekciju nekog drugog meningokoknog cjepiva koje nije Nimenrix.

Vaš će Vam liječnik reći trebate li primiti dodatnu injekciju cjepiva Nimenrix, odnosno kada je trebate primiti, pogotovo ako ste Vi ili Vaše dijete:

- primili svoju prvu dozu u dobi od 6 do 14 mjeseci i mogli biste biti u posebnoj opasnosti od infekcije koju uzrokuje *Neisseria meningitidis* tipa W-135 i Y
- primili svoju dozu prije više od godine dana i mogli biste biti u opasnosti od infekcije koju uzrokuje *Neisseria meningitidis* tipa A
- primili svoju prvu dozu u dobi od 12 do 23 mjeseca i mogli biste biti u posebnoj opasnosti od infekcije koju uzrokuje *Neisseria meningitidis* tipa A, C, W-135 i Y

Bit ćete obaviješteni kada Vi ili Vaše dijete morate doći na sljedeću injekciju. Ako Vi ili Vaše dijete propustite dogovorenu injekciju, važno je da zakažete novi termin cijepljenja.

Vodite računa da Vi ili Vaše dijete završite cijeli tijek cijepljenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. S ovim cjepivom može doći do sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 doza cjepiva):

- vrućica
- umor
- glavobolja

- osjećaj pospanosti
- gubitak apetita
- osjećaj razdražljivosti
- natečenost, bol i crvenilo na mjestu davanja injekcije.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 doza cjepiva):

- modrica (hematom) na mjestu davanja injekcije
- problemi sa želucem i probavom poput proljeva, povraćanja i mučnine
- osip (dojenčad).

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 doza cjepiva):

- osip
- plačljivost
- svrbež
- osjećaj omaglice
- tupi bolovi u mišićima
- bol u rukama ili nogama
- općenito loše osjećanje
- poteškoće sa spavanjem
- smanjen osjet ili osjetljivost, pogotovo na koži
- reakcije na mjestu davanja injekcije poput svrbeža, osjećaja topline, utrnulosti ili tvrde kvržice.

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- oticanje i crvenilo na mjestu injiciranja, koje može zahvatiti veliki dio ekstremiteta u koji je cjepivo injicirano
- povećani limfni čvorovi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Nimenrix

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ne zamrzavati.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nimenrix sadrži

- Djelatne tvari su:
 - Nakon pripreme, 1 doza (0,5 ml) cjepiva 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

¹konjugirano na tetanusni toksoid proteinski nosač

44 mikrograma

- Drugi sastojci su:
 - U prašku: saharoza i trometamol
 - U otapalu: natrijev klorid (vidjeti dio 2 **Nimenrix sadrži natrij**) i voda za injekcije

Kako Nimenrix izgleda i sadržaj pakiranja

Nimenrix se sastoji od praška i otapala za otopinu za injekciju.

Nimenrix je dostupan u jednoj dozi bijelog praška ili kolačića u bočici, te bistrom i bezbojnom otapalu u napunjenoj štrcaljki.

Prašak i otapalo treba pomiješati prije primjene. Pomiješano cjepivo je bistra bezbojna otopina.

Nimenrix je dostupan u pakiranjima s 1 ili 10 doza cjepiva, s ili bez igala.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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, 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 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

España

Pfizer, S.L.
Τέλεφ: +34914909900

France

Pfizer
Τέλεφ +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Símí: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Τέλεφ: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Τέλεφ: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Τέλεφ: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Τέλεφ: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjepivo je samo za intramuskularnu primjenu. Lijek nemojte primijeniti intravaskularno, intradermalno ili supkutano.

Ako se Nimenrix daje zajedno s drugim cjepivima, treba ga dati u drugo mjesto injiciranja.

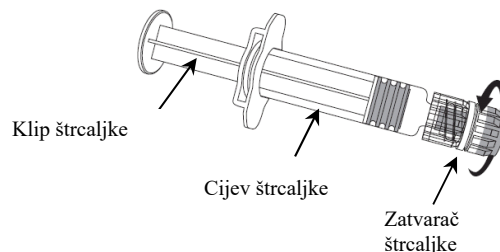
Nimenrix se ne smije miješati s drugim cjepivima.

Upute za pripremu cjepiva s otapalom raspoloživim u napunjenoj štrcaljki

Nimenrix se mora rekonstituirati dodavanjem cijelog sadržaja otapalom napunjene štrcaljke u bočicu koja sadrži prašak.

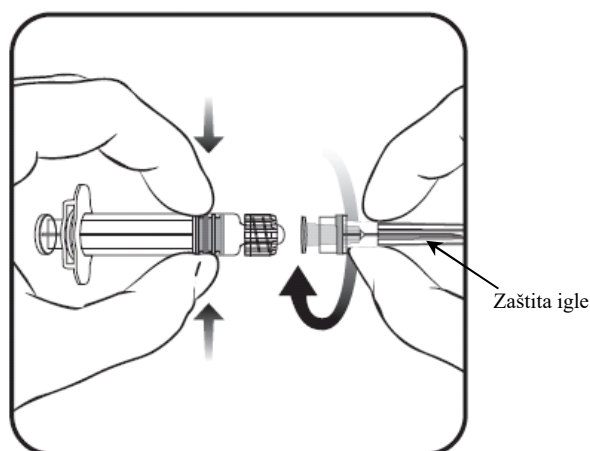
Da biste pričvrstili iglu na štrcaljku, pogledajte sliku. Doduše, štrcaljka koja je priložena cjepivu Nimenrix može se malo razlikovati (bez vijka) od štrcaljke opisane na slici. U tom slučaju iglu treba pričvrstiti bez navijanja.

1. Držeći **cijev** štrcaljke u jednoj ruci (izbjegavajte držati klip štrcaljke), odvijte zatvarač štrcaljke okrećući ga suprotno smjeru kazaljke na satu.



2. Pričvrstite iglu na štrcaljku na način da utiskujete iglu okrećući je u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite da je sjela na mjesto (vidjeti sliku).

3. Skinite zaštitu za iglu, koja povremeno može biti malo kruta.



4. Dodajte otapalo prašku. Nakon dodavanja otapala prašku, mješavinu treba dobro protresti sve dok se prašak u potpunosti ne otopi u otapalu.

Pripremljeno cjepivo je bistra bezbojna otopina.

Prije primjene, pripremljeno cjepivo treba pregledati na prisutnost stranih čestica i/ili promjenu izgleda. U slučaju da primijetite bilo koje od navedenog, bacite cjepivo.

Nakon rekonstitucije, cjepivo se mora odmah upotrijebiti.

Za primjenu cjepiva treba upotrijebiti novu iglu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Nimenrix prašak i otopalo za otopinu za injekciju u bočicama cjepivo protiv meningokoka grupa A, C, W-135 i Y, konjugirano

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovo je cjepivo propisano Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Ova je uputa napisana s pretpostavkom da će je čitati osoba koja prima cjepivo. Budući da cjepivo mogu primiti i odrasli i djeca, možda ćete čitati uputu za svoje dijete.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Nimenrix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Nimenrix
3. Kako se primjenjuje Nimenrix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nimenrix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Nimenrix i za što se koristi

Što je Nimenrix i za što se koristi

Nimenrix je cjepivo koje pomaže u zaštiti protiv infekcija koje uzrokuju bakterije nazvane "*Neisseria meningitidis*" tipa A, C, W-135 i Y.

Bakterije "*Neisseria meningitidis*" tipa A, C, W-135 i Y mogu uzrokovati opasne bolesti kao što su

- meningitis - infekcija tkiva koje obavlja mozak i leđnu moždinu
- sepsa - infekcija krvi.

Ove infekcije se lako prenose s osobe na osobu i ako se ne liječe mogu prouzrokovati smrt.

Nimenrix mogu primiti odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad starija od od 6 tjedana.

Kako Nimenrix djeluje

Nimenrix pomaže tijelu kako bi ono samo razvilo zaštitu (protutijela) protiv bakterija. Ta protutijela pomažu u zaštiti od bolesti.

Nimenrix će štititi samo od infekcija koje uzrokuje bakterija "*Neisseria meningitidis*" tipa A, C, W-135 i Y.

2. Što morate znati prije nego primite Nimenrix

Nimenrix ne smijete primiti ako

- ste alergični na djelatne tvari ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.). Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip sa svrbežom, nedostatak zraka i oticanje lica ili jezika. **Odmah posjetite svog liječnika ako primijetite bilo koje od navedenog.**

Ako niste sigurni, prije dobivanja cjepiva Nimenrix razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom.

Upozorenja i mjere opreza:

Provjerite s liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego primite ovo cjepivo:

- imate li infekciju praćenu visokom temperaturom (preko 38°C). Ako se ovo odnosi na Vas, cjepivo ćete primiti tek kada se budete osjećali bolje. Manja infekcija poput prehlade ne bi trebala predstavljati problem. Međutim, razgovarajte prvo s liječnikom ili medicinskom sestrom.
- imate li problema s krvarenjem ili lako dobivate modrice.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), prije primitka cjepiva Nimenrix razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom.

Nimenrix ne mora u potpunosti zaštititi sve koji su se cijepili. Ako imate oslabljen imunološki sustav (kao što je to zbog infekcije HIV-om ili lijekova koji utječu na imunološki sustav), možda od cjepiva Nimenrix nećete dobiti potpunu zaštitu.

Nakon bilo kojeg uboda iglom, a ponekad čak i prije uboda, može doći do gubitka svijesti (većinom kod adolescenata). Obavijestite stoga liječnika ili medicinsku sestru ako je Vaše dijete izgubilo svijest prilikom primanja prethodne injekcije.

Drugi lijekovi i Nimenrix

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući druga cjepiva i lijekove koji ste nabavili bez recepta.

Nimenrix može imati slabije djelovanje ako uzimate lijekove koji utječu na imunološki sustav.

U dojenčadi se cjepivo Nimenrix može primijeniti istodobno s kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa i nestaničnog pertusisa (DTaP), uključujući kombinaciju cjepiva protiv difterije, tetanusa i nestaničnog pertusisa i cjepiva protiv hepatitisa B, inaktiviranog cjepiva protiv poliovirusa ili *Haemophilus influenzae* tipa b (HBV, IPV ili Hib), kao što je DTaP-HBV-IPV/Hib cjepivo, te s 10-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

Od 1. godine nadalje, Nimenrix se može primjenjivati istodobno sa cjepivom protiv hepatitisa A i hepatitisa B, cjepivom protiv morbila, parotitisa i rubele, cjepivom protiv morbila, parotitisa, rubele i varičela, 10-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom ili sezonskim cjepivom protiv gripe bez adjuvansa.

U drugoj godini života, Nimenrix se također može dati istodobno s kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa i nestaničnog pertusisa (DTaP), uključujući kombinaciju cjepiva protiv difterije, tetanusa i nestaničnog pertusisa i cjepiva protiv hepatitisa B, inaktiviranog cjepiva protiv poliovirusa ili *Haemophilus influenzae* tipa b (HBV, IPV ili Hib), kao što je DTaP-HBV-IPV/Hib cjepivo i 13-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 9 do 25 godina Nimenrix se može dati istodobno s cjepivom protiv humanog papilomavirusa [tipova 16, 18] i kombiniranim cjepivom protiv difterije (smanjenog sadržaja antigena), tetanusa i nestaničnog pertusisa.

Kad god je moguće, Nimenrix i cjepivo koje sadrži tetanus, poput cjepiva DTaP-HBV-IPV/Hib treba dati u isto vrijeme ili Nimenrix treba dati najmanje mjesec dana prije cjepiva koje sadrži tetanus.

Svako cjepivo treba primijeniti na drugo mjesto.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primite Nimenrix.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Nimenrix utjecati na sposobnost vožnje ili upravljanja strojevima. Međutim, ako se ne osjećate dobro, nemojte voziti ili upravljati bilo kakvim strojevima.

Nimenrix sadrži natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se primjenjuje Nimenrix

Nimenrix će Vam dati liječnik ili medicinska sestra.
Nimenrix se uvijek ubrizgava u mišić, obično u nadlakticu ili u bedro.

Primarna imunizacija

Dojenčad u dobi od 6 tjedana do manje od 6 mjeseci

Vaše dijete će primiti dvije injekcije dane u razmaku od 2 mjeseca npr. u 2. i 4. tjednu (prva injekcija može se dati u dobi od 6 tjedana).

Dojenčad u dobi od 6 mjeseci, djeca, adolescenti i odrasli

Jedna injekcija.

Docjepljivanja

Dojenčad u dobi od 6 tjedana do manje od 12 mjeseci:

Jedno docjepljivanje u dobi od 12 mjeseci, najmanje 2 mjeseca nakon zadnje doze cjepiva Nimenrix.

Prethodno cijepljeni pojedinci u dobi od 12 mjeseci i stariji:

Molimo obavijestite svog liječnika ako ste prethodno primili injekciju nekog drugog meningokoknog cjepiva koje nije Nimenrix.

Vaš će Vam liječnik reći trebate li primiti dodatnu injekciju cjepiva Nimenrix, odnosno kada je trebate primiti, pogotovo ako ste Vi ili Vaše dijete:

- primili svoju prvu dozu u dobi od 6 do 14 mjeseci i mogli biste biti u posebnoj opasnosti od infekcije koju uzrokuje *Neisseria meningitidis* tipa W-135 i Y
- primili svoju dozu prije više od godine dana i mogli biste biti u opasnosti od infekcije koju uzrokuje *Neisseria meningitidis* tipa A
- primili svoju prvu dozu u dobi od 12 do 23 mjeseca i mogli biste biti u posebnoj opasnosti od infekcije koju uzrokuje *Neisseria meningitidis* tipa A, C, W-135 i Y

Bit ćete obaviješteni kada Vi ili Vaše dijete morate doći na sljedeću injekciju. Ako Vi ili Vaše dijete propustite dogovorenu injekciju, važno je da zakažete novi termin cijepljenja.

Vodite računa da Vi ili Vaše dijete završite cijeli tijek cijepljenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. S ovim cjepivom može doći do sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 doza cjepiva):

- vrućica
- umor
- glavobolja

- osjećaj pospanosti
- gubitak apetita
- osjećaj razdražljivosti
- natečenost, bol i crvenilo na mjestu davanja injekcije.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 doza cjepiva):

- modrica (hematom) na mjestu davanja injekcije
- problemi sa želucem i probavom poput proljeva, povraćanja i mučnine
- osip (dojenčad).

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 doza cjepiva):

- osip
- plačljivost
- svrbež
- osjećaj omaglice
- tupi bolovi u mišićima
- bol u rukama ili nogama
- općenito loše osjećanje
- poteškoće sa spavanjem
- smanjen osjet ili osjetljivost, pogotovo na koži
- reakcije na mjestu primjene davanja injekcije poput svrbeža, osjećaja topline, utrnulosti ili tvrde kvržice.

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- oticanje i crvenilo na mjestu injiciranja, koje može zahvatiti veliki dio ekstremiteta u koji je cjepivo injicirano
- povećani limfni čvorovi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Nimenrix

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ne zamrzavati.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nimenrix sadrži

- Djelatne tvari su:
 - Nakon pripreme, 1 doza (0,5 ml) cjepiva 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 *Neisseria meningitidis* grupe Y¹ 5 mikrograma
¹konjugirano na tetanusni toksoid proteinski nosač 44 mikrograma

- Drugi sastojci su:
 - U prašku: saharoza i trometamol
 - U otapalu: natrijev klorid (vidjeti dio 2 **Nimenrix sadrži natrij**) i voda za injekcije

Kako Nimenrix izgleda i sadržaj pakiranja

Nimenrix se sastoji od praška i otapala za otopinu za injekciju.

Nimenrix dolazi kao bočica s bijelim praškom ili kolačićem za jednu dozu i bočica s bistrim i bezbojnim otapalom.

Prašak i otapalo treba pomiješati prije primjene. Pomiješano cjepivo je bistra bezbojna otopina. Nimenrix je dostupan u pakiranju s 50 doza cjepiva.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:

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

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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, 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 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

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjepivo je samo za intramuskularnu primjenu. Lijek nemojte primijeniti intravaskularno, intradermalno ili supkutano.

Ako se Nimenrix daje zajedno s drugim cjevivima, treba ga dati u drugo mjesto injiciranja.

Nimenrix se ne smije miješati s drugim cjevivima.

Upute za pripremu cjeviva s otapalom koje dolazi u bočicama

Nimenrix se mora rekonstituirati dodavanjem cijelog sadržaja bočice s otapalom u bočicu koja sadržava prašak.

1. Izvucite cijeli sadržaj bočice s otapalom i dodajte otapalo u bočicu s praškom.
2. Mješavinu treba dobro protresti sve dok se prašak u potpunosti ne otopi u otapalu.

Pripremljeno cjepivo je bistra bezbojna otopina.

Prije primjene, pripremljeno cjepivo treba pregledati na prisutnost stranih čestica i/ili promjenu izgleda. U slučaju da primijetite bilo koje od navedenog, bacite cjepivo.

Nakon rekonstitucije, cjepivo se mora odmah upotrijebiti.

Za primjenu cjepiva treba upotrijebiti novu iglu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za konjugirana cjepiva protiv meningokoka grupa A, C, W135 i Y (konjugirana na toksoid tetanusa kao proteinski nosač), znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke, PRAC smatra da se uzročni odnos između lijeka Nimenrix i limfadenopatije ne može isključiti. PRAC zaključuje da je shodno tome potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže Nimenrix.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za konjugirana cjepiva protiv meningokoka grupa A, C, W135 i Y (konjugirana na toksoid tetanusa kao proteinski nosač), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) konjugirana cjepiva protiv meningokoka grupe A, C, W135 i Y (konjugirana na toksoid tetanusa kao proteinski nosač) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.