ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimenrix pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia
Vacina meningocócica conjugada para os serogrupos A, C, W-135 e Y

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém:

Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo A[1]	5 microgramas
Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo C[1]	5 microgramas
Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo W-135[1]	5 microgramas
Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo Y[1]	5 microgramas
[1] conjugado com o toxoide tetânico como proteína transportadora	44 microgramas

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.
O pó ou aglomerado é branco.
O solvente é límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Nimenrix está indicado na imunização ativa de indivíduos a partir das 6 semanas de idade contra a doença invasiva meningocócica causada pela *Neisseria meningitidis* dos serogrupos A, C, W-135 e Y.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
Nimenrix deve ser administrado de acordo com recomendações oficiais disponíveis.

Imunização primária
Lactentes com idade entre as 6 semanas e menos de 6 meses: devem ser administradas duas doses de 0,5 ml cada com um intervalo de 2 meses entre as doses.

Lactentes com idade igual ou superior a 6 meses, crianças, adolescentes e adultos: deve ser administrada uma dose única de 0,5 ml.
Poderá ser considerada apropriada a administração de uma dose primária adicional de Nimenrix a alguns indivíduos (ver secção 4.4).

Doses de reforço
Estão disponíveis dados de persistência de anticorpos a longo prazo após a vacinação com Nimenrix, até 10 anos após a vacinação (ver secções 4.4 e 5.1).Após a conclusão da série de imunização primária de lactentes entre as 6 semanas e menos de 12 meses de idade, deve ser administrada uma dose de reforço aos 12 meses de idade com um intervalo de pelo menos 2 meses após a administração da última dose de Nimenrix (ver secção 5.1).

A indivíduos previamente imunizados com idade igual ou superior a 12 meses, Nimenrix poderá ser administrado como uma dose de reforço, caso tenham sido primovacinados com uma vacina meningocócica polissacárida simples ou conjugada (ver secções 4.4 e 5.1).

Modo de administração

A imunização deve ser realizada apenas por injeção intramuscular.
Em lactentes o local de injeção recomendado é a zona anterolateral da coxa. Em crianças a partir de 1 ano de idade, o local de injeção recomendado é a zona anterolateral da coxa ou o músculo deltoide (ver secções 4.4 e 4.5).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Nimenrix não deve, em circunstância alguma, ser administrado por via intravascular, intradérmica ou subcutânea.

É boa prática clínica antes da vacinação realizar-se uma revisão da história clínica (especialmente no que diz respeito a história prévia de vacinação, e possível ocorrência de efeitos indesejáveis) e um exame clínico.

Devem estar sempre disponíveis cuidados e tratamentos médicos adequados, na eventualidade de ocorrer uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Doenças intercorrentes

A administração de Nimenrix deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda grave. A presença de uma infeção ligeira, como uma constipação, não deve causar o adiamento da vacinação.

Síncope

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes de, qualquer vacinação, especialmente em adolescentes, como resposta psicogénica à injeção com agulhas. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos, tais como distúrbios visuais transitórios, parestesia e movimentos tonicoclónicos dos membros durante a recuperação. É importante que estejam implementados procedimentos de modo a evitar lesões resultantes de desmaios.

Trombocitopénia e perturbações da coagulação

Nimenrix deve ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopénia ou qualquer perturbação da coagulação, dada a possibilidade de ocorrência de hemorragia nestes indivíduos, após a administração por via intramuscular.

Imunodeficiências

Doentes a receber terapêutica imunossupressora, ou doentes com diagnóstico de imunodeficiência podem não apresentar uma resposta imunitária adequada à imunização ativa.

Pessoas com deficiências do complemento hereditárias (por exemplo, deficiências do C5 ou C3) e pessoas a receber tratamentos que inibem a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumab) têm um risco aumentado de doença invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* dos serogrupos A, C, W-135 e Y, mesmo se desenvolverem anticorpos após vacinação com Nimenrix.

Proteção contra doença meningocócica

Nimenrix confere proteção apenas contra os serogrupos A, C, W-135 e Y da *Neisseria meningitidis*. A vacina não irá proteger contra qualquer outro serogrupo da *Neisseria meningitidis*.

Pode não ocorrer uma resposta imunitária protetora em todos os indivíduos vacinados.

Efeito de vacinação anterior com uma vacina meningocócica polissacárida simples
Os indivíduos anteriormente vacinados com uma vacina meningocócica polissacárida simples, e vacinados com Nimenrix 30 a 42 meses depois, apresentaram Títulos Médios Geométricos (TMG) determinados por ensaio bactericida sérico utilizando complemento de coelho (*rabbit complement serum bactericidal assay* - rSBA) inferiores, comparativamente aos indivíduos que não tinham sido vacinados com uma vacina meningocócica nos 10 anos anteriores (ver secção 5.1). A relevância clínica desta observação não é conhecida.

*Efeito d*os *anticorpos antitoxoide tetânico induzidos por vacinação prévia*
A segurança e a imunogenicidade de Nimenrix foram avaliadas em esquemas de administração sequencial ou concomitante com uma vacina contendo toxoide diftérico e tetânico, tosse convulsa acelular, poliovírus inativados (1, 2 e 3), antigénio de superfície contra a hepatite B e polirribosilribitol fosfato de *Haemophilus influenzae* do tipo b conjugado com o toxoide tetânico (DTPa-VHB-VIP/Hib) no segundo ano de vida. A administração de Nimenrix, um mês após a administração da vacina DTPa-VHB-VIP/Hib, resultou em TMGs rSBA de anticorpos contra os serogrupos A, C e W-135 inferiores, comparativamente aos induzidos pela administração concomitante das vacinas (ver secção 4.5). A relevância clínica desta observação não é conhecida.

Respostas imunitárias em crianças entre os 6 meses e menos de 12 meses de idade
Uma dose única administrada aos 6 meses foi associada a títulos inferiores determinados por ensaio bactericida sérico utilizando complemento humano (hSBA) para os serogrupos W-135 e Y, comparativamente a três doses administradas aos 2, 4 e 6 meses (ver secção 5.1). A relevância clínica desta observação é desconhecida. Caso se preveja que uma criança com idade entre os 6 meses e menos de 12 meses esteja em risco particular de doença invasiva meningócica por exposição aos serogrupos W-135 e/ou Y, pode ser considerada a administração de uma segunda dose no esquema de imunização primária de Nimenrix, após um intervalo de 2 meses.

Respostas imunitárias em crianças com 12-14 meses de idade
Crianças com 12-14 meses de idade apresentaram títulos rSBA semelhantes para os serogrupos A, C, W-135 e Y um mês após a administração de uma dose de Nimenrix, ou um mês após um esquema de duas doses de Nimenrix administradas com um intervalo de dois meses.

A administração de uma dose única foi associada a títulos inferiores de anticorpos determinados por hSBA para os serogrupos W-135 e Y, comparativamente à administração de duas doses com um intervalo de dois meses. Foram observadas respostas imunitárias semelhantes para os serogrupos A e C após a administração de uma ou de duas doses (ver secção 5.1). A relevância clínica desta observação não é conhecida. Caso se preveja que uma criança esteja em risco acrescido de doença invasiva meningocócica por exposição aos serogrupos W-135 e/ou Y, pode ser considerada a administração de uma segunda dose de Nimenrix após um intervalo de 2 meses. No que diz respeito ao declínio dos anticorpos contra o serogrupo A ou serogrupo C após vacinação com uma primeira dose de Nimenrix de crianças entre os 12-23 meses de idade, consulte Persistência dos títulos de anticorpos bactericidas séricos.

Persistência dos títulos de anticorpos bactericidas séricos

Após a administração de Nimenrix, verifica-se um declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos contra o serogrupo A, determinados pelo ensaio bactericida sérico utilizando o hSBA (ver secção 5.1). A relevância clínica desta observação é desconhecida. Contudo, caso se preveja que um indivíduo esteja em risco acrescido de exposição ao serogrupo A, e caso tenha recebido uma dose de Nimenrix há mais de um ano, pode considerar-se a administração de uma dose de reforço.

Ao longo do tempo, observa-se um declínio nos títulos de anticorpos contra os serogrupos A, C, W-135 e Y. A relevância clínica desta observação é desconhecida.
A administração de uma dose de reforço pode ser considerada em indivíduos vacinados entre os 12-23 meses de idade que permaneçam em risco elevado de exposição a doença meningocócica causada pelos serogrupos A, C, W-135 e Y (ver secção 5.1).

Efeito de Nimenrix nas concentrações de anticorpos antitoxoide tetânico

Apesar de ter sido observado um aumento das concentrações de anticorpos antitoxoide tetânico (TT) após a vacinação com Nimenrix, Nimenrix não substitui a imunização contra o tétano.

A administração de Nimenrix concomitantemente com, ou um mês antes de, uma vacina contendo TT no segundo ano de vida, não diminui a resposta ao TT nem afeta significativamente a segurança. Não está disponível informação para além dos 2 anos de idade.

Teor de sódio

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em lactentes, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com vacinas combinadas DTPa-VHB-VIP/Hib e com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

A partir de 1 ano de idade, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com as seguintes vacinas: vacinas contra a hepatite A (VHA) e hepatite B (VHB), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola (VASPR), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola-varicela, vacina pneumocócica conjugada 10-valente ou vacina sem adjuvante contra a gripe sazonal.

No segundo ano de vida, Nimenrix pode também ser administrado concomitantemente com vacinas combinadas contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), incluindo as vacinas DTPa combinadas com hepatite B, poliomielite inativada ou *Haemophilus influenzae* do tipo b (VHB, VIP ou Hib), tal como a vacina DTPa-VHB-VIP/Hib e com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

A indivíduos com 9 a 25 anos de idade, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com a vacina contra o Papilomavírus Humano bivalente [Tipos 16 e 18], recombinante (HPV2).

Sempre que possível, Nimenrix e uma vacina contendo TT, tal como a vacina DTPa-VHB-VIP/Hib, devem ser administrados concomitantemente, ou Nimenrix deve ser administrado pelo menos um mês antes da vacina contendo TT.

Um mês após a administração concomitante com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente, foram observadas Concentrações Médias Geométricas (CMGs) de anticorpos e TMGs de anticorpos determinados por ensaio de opsonofagocitose específico de serotipo (OPA) inferiores para um serotipo pneumocócico (18C conjugado com TT como proteína transportadora). A relevância clínica desta observação é desconhecida. Não houve impacto da administração concomitante nas respostas imunitárias aos outros nove serotipos pneumocócicos.

Um mês após a administração concomitante com uma vacina combinada contendo toxoide tetânico, toxoide diftérico e tosse convulsa acelular, doses reduzidas, adsorvida (Tdpa) a indivíduos com 9 a 25 anos de idade, foram observadas CMGs inferiores para cada antigénio da tosse convulsa [toxoide pertússico (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA) e pertactina (PRN)]. Mais de 98% dos indivíduos apresentaram concentrações anti-PT, FHA ou PRN acima dos limites dos *cut-offs* do ensaio. Desconhece-se a relevância clínica destas observações. Não se constatou qualquer impacto da administração concomitante nas respostas imunitárias a Nimenrix ou aos antigénios do tétano ou da difteria incluídos na Tdpa.

Caso Nimenrix seja administrado na mesma altura que outras vacinas injetáveis, as vacinas devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes.

Doentes a receber terapêutica imunossupressora podem não apresentar uma resposta imunitária adequada à imunização ativa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A experiência na administração de Nimenrix em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos na gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Nimenrix deve ser administrado durante a gravidez apenas quando claramente necessário, e as possíveis vantagens ultrapassem os potenciais riscos para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se Nimenrix é excretado no leite humano.

Nimenrix deve apenas ser administrado durante a amamentação quando as possíveis vantagens ultrapassem os potenciais riscos para o feto.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de Nimenrix sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, alguns efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Nimenrix apresentada na tabela seguinte baseia-se em dois conjuntos de dados de ensaios clínicos:

- Uma análise agrupada de dados de 9.621 indivíduos que receberam uma dose de Nimenrix. Este total inclui 3.079 crianças (12 a 23 meses de idade), 909 crianças entre os 2 e os 5 anos de idade, 990 crianças entre os 6 e os 10 anos de idade, 2.317 adolescentes (11 a 17 anos de idade) e 2.326 adultos (18 a 55 anos de idade).
- Dados de um estudo com lactentes com 6 a 12 semanas de idade aquando da administração da primeira dose (Estudo MenACWY-TT-083), com 1.052 participantes que receberam pelo

menos uma dose de uma série de imunização primária de 2 ou 3 doses de Nimenrix e 1.008 receberam uma dose de reforço aproximadamente aos 12 meses de idade.

Os dados da segurança foram também avaliados num estudo distinto, em que se administrou uma dose única de Nimenrix a 274 indivíduos com idade igual ou superior a 56 anos.

Reações adversas locais e gerais
Nos grupos etários das 6-12 semanas e 12-14 meses que receberam 2 doses de Nimenrix administradas com 2 meses de intervalo, a primeira e a segunda dose foram associadas a reatogenicidades local e sistémica semelhantes.

O perfil de reações adversas locais e gerais associado a uma dose de reforço de Nimenrix administrada a indivíduos com idades entre os 12 meses e os 30 anos de idade após o esquema de imunização primária com Nimenrix ou com outras vacinas meningocócicas polissacáridas conjugadas ou simples, foi semelhante ao perfil de reações adversas locais e gerais observado após o esquema de imunização primária com Nimenrix, exceto para os sintomas gastrointestinais (incluindo diarreia, vómitos e náuseas), que foram muito frequentes nos indivíduos com idade igual ou superior a 6 anos.

Lista das reações adversas em formato tabular

As reações adversas notificadas foram listadas de acordo com as seguintes categorias de frequência:

Muito frequentes: (≥1/10)
Frequentes: (≥1/100 a <1/10)
Pouco frequentes: (≥ 1/1.000 a <1/100)
Raros: (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muito raros: (<1/10.000)
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

A Tabela 1 apresenta as reações adversas notificadas nos estudos com indivíduos entre as 6 semanas e os 55 anos de idade e experiência pós-comercialização. As reações adversas notificadas em indivíduos com idade superior a 55 anos foram idênticas às observadas nos adultos mais jovens.

Tabela 1: Resumo em formato tabelar das reações adversas por classes de sistemas de órgãos

Classes de sistemas de órgãos	**Frequência**	**Reações adversas**
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecido***	Linfadenopatia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade***
	Desconhecido	Anafilaxia***
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Irritabilidade
	Pouco frequentes	Insónia Choro
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência Cefaleias
	Pouco frequentes	Hipostesia Tonturas
	Raros	Convulsão febril
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia Vómitos Náuseas*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Prurido Urticária Erupções cutâneas**

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Mialgia Dor nas extremidades
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Febre Tumefação no local de injeção Dor no local de injeção Vermelhidão no local de injeção Fadiga
	Frequentes	Hematoma no local de injeção*
	Pouco frequentes	Mal-estar Indução no local de injeção Prurido no local de injeção Sensação de calor no local de injeção Anestesia no local de injeção
	Desconhecido***	Tumefação do membro no local de injeção, frequentemente associada a eritema, envolvendo por vezes a articulação adjacente ou tumefação de todo o membro onde a injeção foi administrada

*Náuseas e hematoma no local de injeção ocorreram com uma categoria de "Pouco frequentes" em lactentes
**Erupção cutânea ocorreu com uma categoria de "Frequente" em lactentes
***RAM identificadas pós-comercialização

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas meningocócicas, código ATC: J07AH08

Mecanismo de ação

Os anticorpos meningocócicos anticapsulares protegem contra a doença meningocócica por via da atividade bactericida mediada pelo complemento. Nimenrix induz a produção de anticorpos bactericidas contra os polissacáridos capsulares de *Neisseria meningitidis* dos serogrupos A, C, W-135 e Y quando determinados por ensaios que utilizam rSBA ou hSBA.

Imunogenicidade em lactentes

No Estudo MenACWY-TT-083, a primeira dose foi administrada entre as 6 e as 12 semanas de idade, a segunda após um intervalo de 2 meses e uma terceira dose (dose de reforço) foi administrada aproximadamente aos 12 meses de idade. Foram coadministradas as vacinas DTPa-VHB-VIP/Hib e uma vacina pneumocócica conjugada 10-valente. Nimenrix induziu títulos rSBA e hSBA contra os quatro serogrupos meningocócicos, como apresentado na Tabela 2. A resposta para o serogrupo C foi não inferior à induzida pelas vacinas registadas MenC-CRM e MenC-TT, em termos de percentagem

de títulos rSBA ≥ 8, 1 mês após a segunda dose.

Os dados deste estudo suportam a extrapolação dos dados de imunogenicidade e da posologia para lactentes entre as 12 semanas e menos de 6 meses de idade.

Tabela 2: Títulos rSBA e hSBA após duas doses de Nimenrix (ou MenC-CRM ou MenC-TT) administradas com um intervalo de 2 meses, sendo a primeira dose administrada em lactentes com idade entre as 6 - 12 semanas, e a administração de uma dose de reforço aos 12 meses de idade (Estudo MenACWY-TT-083)

Serogrupo meningocócico	Grupo Vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	**Nimenrix**	Após Dose 2 [1]	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Após Reforço [1]	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4; 100)	1007 (836; 1214)
C	**Nimenrix**	Após Dose 2 [1]	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		Após Reforço [1]	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	Vacina MenC-CRM	Após Dose 2 [1]	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Após Reforço [1]	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	Vacina MenC-TT	Após Dose 2 [1]	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Após Reforço [1]	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	**Nimenrix**	Após Dose 2 [1]	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Após Reforço [1]	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)
Y	**Nimenrix**	Após Dose 2 [1]	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Após Reforço [1]	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte primária *per protocolo* (PP).
*análise rSBA realizada em laboratórios do *Public Health England* (PHE) no Reino Unido
**análise hSBA realizada em laboratórios da Glaxo SmithKline Biologicals (GSK)
[1]colheita de amostras sanguíneas 21 a 48 dias após a vacinação

No Estudo MenACWY-TT-087, os lactentes foram imunizados com um esquema de imunização primária de uma dose única administrada aos 6 meses seguida de uma dose de reforço aos 15-18 meses (a DTPa-VIP/Hib e a vacina pneumocócica conjugada 10-valente foram coadministradas em ambos os pontos temporais de vacinação), ou com um esquema de imunização primária de três doses administradas aos 2, 4 e 6 meses, seguidas de uma dose de reforço aos 15-18 meses. Um esquema de imunização primária de uma dose única administrada aos 6 meses de idade induziu títulos rSBA robustos contra os quatro serogrupos meningocócicos, tal como determinado pela percentagem de indivíduos com títulos rSBA ≥ 8, comparáveis às respostas imunitárias após a última dose de uma série de imunização primária de três doses. Uma dose de reforço induziu respostas robustas, comparáveis entre os dois grupos, contra os quatro serogrupos meningocócicos. Os resultados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Títulos rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix em lactentes aos 6 meses de idade e antes e após uma dose de reforço aos 15-18 meses de idade (Estudo MenACWY-TT-087)

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

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte primária PP.
*análise rSBA realizada em laboratórios do PHE no Reino Unido
**análise hSBA realizada em Neomed, no Canadá
[(1)]colheita de amostras sanguíneas efetuada 1 mês após a vacinação

A determinação dos títulos hSBA foi definida como um *endpoint* secundário no Estudo MenACWY-TT-087. Embora se tenham observado respostas semelhantes para os serogrupos A e C com ambos os esquemas posológicos, o esquema de imunização primária de uma dose única administrada a lactentes

aos 6 meses foi associado a títulos hSBA inferiores para os serogrupos W-135 e Y, tal como determinado pela percentagem de indivíduos com títulos de hSBA ≥ 8 [87,2% (IC 95%: 74,3; 95,2) e 92,3% (IC 95%: 81,5; 97,9), respetivamente] comparativamente ao esquema de imunização primária de três doses administradas aos 2, 4 e 6 meses de idade [100% (IC 95%: 96,6; 100) e 100% (IC 95%: 97,1; 100), respetivamente] (ver secção 4.4). Após a administração de uma dose de reforço, os títulos hSBA para todos os quatro serogrupos meningocócicos foram comparáveis entre os dois esquemas posológicos. Os resultados são apresentados na Tabela 3.

Imunogenicidade em crianças com 12-23 meses de idade

Nos ensaios clínicos MenACWY-TT-039 e MenACWY-TT-040, uma dose única de Nimenrix induziu títulos SBA contra os quatro serogrupos meningocócicos, com títulos rSBA para o serogrupo C comparáveis aos induzidos por uma vacina MenC-CRM registada, em termos da percentagem de indivíduos com títulos rSBA ≥ 8. No Estudo MenACWY-TT-039, a determinação dos títulos hSBA foi também definida como *endpoint* secundário. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Títulos SBA* após uma dose única de Nimenrix (ou MenC-CRM) a crianças com 12-23 meses de idade (Estudos MenACWY-TT-039/040)

Serogrupo meningocócico	Grupo Vacinado com	Estudo MenACWY-TT-039[1]						Estudo MenACWY-TT-040[2]		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
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)
	Vacina 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)

A análise de imunogenicidade foi realizada nas coortes PP.
[1]colheita de amostras sanguíneas 42 a 56 dias após a vacinação
[2]colheita de amostras sanguíneas 30 a 42 dias após a vacinação
*análise SBA realizadas em laboratórios da GSK

Imunogenicidade de longa duração em crianças

O estudo MenACWY-TT-104 avaliou a imunogenicidade 1 mês após e a persistência da resposta até 5 anos após 1 ou 2 doses (administradas com 2 meses de intervalo) de Nimenrix em crianças com 12 a 14 meses de idade. Um mês após a administração de uma ou duas doses, Nimenrix induziu títulos rSBA contra os quatro serogrupos meningocócicos semelhantes em termos de percentagem de indivíduos com títulos rSBA≥ 8 e TMG. Os títulos hSBA foram medidos como um *endpoint* secundário. Um mês após a administração de uma ou duas doses, Nimenrix induziu títulos hSBA contra os serogrupos W-135 e Y superiores em termos de percentagem de indivíduos com títulos hSBA ≥ 8 quando foram administradas duas doses comparativamente à administração de uma dose (ver secção 4.4). Nimenrix induziu títulos hSBA contra os serogrupos A e C semelhantes em termos de percentagem de indivíduos com títulos hSBA ≥ 8 quando foram administradas duas doses comparativamente à administração de uma dose. No ano 5, apenas se observou uma pequena diferença na persistência de anticorpos entre uma e duas doses, em termos de percentagem de indivíduos com títulos hSBA ≥ 8 em todos os grupos. Ao Ano 5 foi observada persistência de anticorpos contra os serogrupos C, W-135 e Y. Após uma e duas doses, as percentagens de indivíduos com títulos hSBA

≥ 8 para o serogrupo C foram de 60,7% e 67,8%, para o serogrupo W-135 foram de 58,9% e 63,6% e para o serogrupo Y foram de 61,5% e 54,2%, respetivamente. Para o serogrupo A, 27,9% e 17,9% dos indivíduos que receberam uma ou duas doses, respetivamente, tinham títulos hSBA ≥ 8. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Títulos rSBA e hSBA após uma ou duas doses de Nimenrix sendo a primeira dose administrada em crianças com 12-14 meses de idade e persistência até 5 anos (Estudo MenACWY-TT-104)

Serogrupo meningocócico	Grupo de doses de Nimenrix	Ponto temporal[(1)]	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	**1 dose**	Após Dose 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (86.8; 161)
		Ano 1	167	63,5% (55,7; 70,8)	62,7 (42,6; 92,2)	70	35,1% (25,9; 49,5)	6,1 (4,1; 8,9)
		Ano 3	147	46,9% (38,7; 55,3)	29,7 (19,8; 44,5)	55	36,4% (23,8; 50,4)	5,8 (3,8; 8,9)
		Ano 5	133	58,6% (49,8; 67,1)	46,8 (30,7; 71,5)	61	27,9% (17,1; 40,8)	4,4 (3,1; 6,2)
	2 doses	Após Dose 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)
		Após Dose 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
		Ano 1	143	70,6% (62,4; 77,9)	76,6 (50,7; 115,7)	62	35,5% (23,7; 48,7)	6,4 (4,2; 10,0)
		Ano 3	121	54,5% (45,2; 63,6)	28,5 (18,7; 43,6)	50	36,0% (22,9; 50,8)	5,4 (3,6; 8,0)
		Ano 5	117	65,8% (56,5; 74,3)	69,9 (44,7; 109,3)	56	17,9% (8,9; 30,4)	3,1 (2,4; 4,0)
C	**1 dose**	Após Dose 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
		Ano 1	167	49,1% (41,3; 56,9)	16,2 (12,4; 21,1)	71	81,7% (70,7; 89,9)	35,2 (22,5; 55,2)
		Ano 3	147	35,4% (27,7; 43,7)	9,8 (7,6; 12,7)	61	65,6% (52,3; 77,3)	23,6 (13,9; 40,2)
		Ano 5	132	20,5% (13,9; 28,3)	6,6 (5,3; 8,2)	61	60,7% (47,3; 72,9)	18,1 (10,9; 30,0)
	2 doses	Após Dose 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Após Dose 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
		Ano 1	143	55,2% (46,7; 63,6)	21,2 (15,6; 28,9)	63	93,7% (84,5; 98,2)	73,4 (47,5; 113,4)
		Ano 3	121	33,9% (25,5; 43,0)	11,5 (8,4; 15,8)	56	67,9% (54,0; 79,7)	27,0 (15,6; 46,8)
		Ano 5	116	28,4% (20,5; 37,6)	8,5 (6,4; 11,2)	59	67,8% (54,4; 79,4)	29,4 (16,3; 52,9)

Serogrupo meningocócico	Grupo de doses de Nimenrix	Ponto temporal[1]	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
W-135	**1 dose**	Após Dose 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5% (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
		Ano 1	167	65,3% (57,5; 72,5)	57,2 (39,9; 82,0)	72	95,8% (88,3; 99,1)	209,0 (149,9; 291,4)
		Ano 3	147	59,2% (50,8; 67,2)	42,5 (29,2; 61,8)	67	71,6% (59,3; 82,0)	30,5 (18,7; 49,6)
		Ano 5	133	44,4% (35,8; 53,2)	25,0 (16,7; 37,6)	56	58,9% (45,0; 71,9)	20,8 (11,6; 37,1)
	2 doses	Após Dose 1	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9% (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		Após Dose 2	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
		Ano 1	143	77,6% (69,9; 84,2)	123 (82,7; 183)	65	98,5% (91,7; 100,0)	232,6 (168,3; 321,4)
		Ano 3	121	72,7% (63,9; 80,4)	92,9 (59,9; 144)	54	87,0% (75,1; 94,6)	55,5 (35,3; 87,1)
		Ano 5	117	50,4% (41,0; 59,8)	37,1 (23,3; 59,0)	44	63,6% (47,8; 77,6)	19,5 (10,7; 35,2)
Y	**1 dose**	Após Dose 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	67,6% (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
		Ano 1	167	73,1% (65,7; 79,6)	76,8 (54,2; 109,0)	62	91,9% (82,2; 97,3)	144 (97,2; 214,5)
		Ano 3	147	61,9% (53,5; 69,8)	58,0 (39,1; 86,0)	64	53,1% (40,2; 65,7)	17,3 (10,1; 29,6)
		Ano 5	133	47,4% (38,7; 56,2)	36,5 (23,6; 56,2)	65	61,5% (48,6; 73,3)	24,3 (14,3; 41,1)
	2 doses	Após Dose 1	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3% (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		Após Dose 2	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)
		Ano 1	143	79,7% (72,2; 86,0)	112,3 (77,5; 162,8)	58	87,9% (76,7; 95,0)	143,9 (88,5; 233,8)
		Ano 3	121	68,6% (59,5; 76,7)	75,1 (48,7; 115,9)	52	61,5% (47,0; 74,7)	24,1 (13,3; 43,8)
		Ano 5	117	58,1% (48,6; 67,2)	55,8 (35,7; 87,5)	48	54,2% (39,2; 68,6)	16,8 (9,0; 31,3)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP.
[1]colheita de amostras sanguíneas 21 a 48 dias após a vacinação
*análise rSBA realizada em laboratórios do PHE
**análise hSBA realizada em laboratórios da GSK

No Estudo MenACWY-TT-027, os títulos rSBA e hSBA foram determinados durante um período de 10 anos em crianças inicialmente vacinadas com uma dose de Nimenrix ou MenC-CRM entre os 12 e os 23 meses de idade. A persistência dos títulos SBA foi avaliada em dois estudos com extensão: MenACWY-TT-032 (até 5 anos) e MenACWY-TT-100 (até 10 anos). O Estudo MenACWY-TT-100 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix administrada 10 anos após a primovacinação com Nimenrix ou MenC-CRM. Os resultados são apresentados na Tabela 6 (ver secção 4.4).

Tabela 6: Títulos rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix (ou MenC-CRM) em crianças com 12-23 meses de idade, persistência até 10 anos e após reforço administrado 10 anos após a primovacinação (Estudos MenACWY-TT-027/032/100)

Serogrupo meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Nimenrix	Mês 1[1]	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		Ano 4[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)
		Ano 5[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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix	Mês 1[1]	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190,0 (165; 219)
		Ano 4[2]	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		Ano 5[2]	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	62	82,3% (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(Após reforço)[3,4]	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	Vacina MenC-CRM	Mês 1[1]	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		Ano 4[2]	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		Ano 5[2]	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(Após reforço)[3,4]	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)
W-135	Nimenrix	Mês 1[1]	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		Ano 4[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)
		Ano5 [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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	62	100% (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	Mês 1[1]	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		Ano 4[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)
		Ano 5 [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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para 1 mês e 5 anos após primovacinação e na coorte PP para vacinação de reforço. Os indivíduos com uma resposta subótima ao serogrupo meningocócico C (definida como título SBA inferior ao *cut-off* predefinido do ensaio) deveriam receber uma dose adicional da vacina MenC antes do Ano 6. Estes indivíduos foram excluídos da análise nos Anos 4 e 5, mas incluídos na análise no Ano 10.

(1) Estudo MenACWY-TT-027
(2) Estudo MenACWY-TT-032
(3) Estudo MenACWY-TT-100
(4) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após a dose de reforço no Ano 10.

*análise rSBA de amostras obtidas 1 mês após a primovacinação realizada em laboratórios da GSK, e de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido
**análise hSBA realizada em laboratórios da GSK e no Neomed, no Canadá para os pontos temporais do Estudo MenACWY-TT-100

Persistência à resposta da vacinação de reforço
O Estudo MenACWY-TT-102 avaliou a persistência de títulos SBA até 6 anos após a administração de uma dose de reforço de Nimenrix ou MenC-CRM$_{197}$ administrada no Estudo MenACWY-TT-048 a crianças que haviam sido inicialmente vacinadas com essa vacina com idade entre 12 – 23 meses no Estudo MenACWY-TT-039. Foi administrada uma dose de reforço única 4 anos após a primovacinação. Os resultados são apresentados na Tabela 7 (ver secção 4.4).

Tabela 7: Títulos rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix (ou MenC-CRM) em crianças com 12-23 meses de idade, persistência após 4 anos e resposta após uma dose de reforço 4 anos após a primovacinação, e persistência até 6 anos após a vacinação de reforço (Estudos MenACWY-TT-039/048/102)

Serogrupo meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Nimenrix	Mês 1[(1)]	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		Ano 4[(2)] (Antes do reforço com Nimenrix)	212	74,5% (68,1; 80,2)	112 (80,3; 156)	187	28,9% (22,5; 35,9)	4,8 (3,9; 5,9)
		(Após reforço)[(2,3)]	214	100,0% (98,3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	99,5% (97,3; 100)	1343 (1119; 1612)
		5 anos após dose de reforço[(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 anos após dose de reforço[(4)]	134	92,5% (86,7; 96,4)	297 (214; 413)	130	58,5% (49,5; 67,0)	14,4 (10,5; 19,7)
C	Nimenrix	Mês 1[(1)]	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		Ano 4[(2)] (Antes do reforço com 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)
		(Após reforço)[(2,3)]	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15831 (13626; 18394)
		5 anos após dose de reforço[(4)]	137	80,3% (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3% (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 anos após dose de reforço[(4)]	134	71,6% (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7% (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
	Vacina MenC-CRM	Mês 1[(1)]	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
		Ano 4[(2)] (Antes do reforço com 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)
		(Após reforço)[(2,3)]	43	100% (91,8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100% (89,4; 100)	8646 (5887; 12699)
		5 anos após dose de reforço[(4)]	23	78,3% (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100,0% (85,2; 100)	241 (139; 420)
		6 anos após dose de reforço[(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)

Serogrupo meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
W-135	Nimenrix	Mês 1[(1)]	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		Ano 4[(2)] (Antes do reforço com 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)
		(Após reforço)[(2,3)]	215	100% (98,3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	100% (98,1; 100)	14411 (12972; 16010)
		5 anos após dose de reforço[(4)]	137	88,3% (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100% (97,3; 100)	327 (276; 388)
		6 anos após dose de reforço[(4)]	134	85,8% (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5% (94,7; 99,8)	314 (255; 388)
Y	Nimenrix	Mês 1[(1)]	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		Ano 4[(2)] Antes do reforço com 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)
		(Após reforço)[(2,3)]	215	100,0% (98,3; 100)	4585 (4129;5093)	173	100% (97,9; 100)	6776 (5961; 7701)
		5 anos após dose de reforço[(4)]	137	92,7% (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8% (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 anos após dose de reforço[(4)]	134	94,0% (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7% (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para cada ponto temporal.

(1) Estudo MenACWY-TT-039
(2) Estudo MenACWY-TT-048
(3) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após uma dose de reforço no Ano 4
(4) Estudo MenACWY-TT-102

*análise rSBA realizada em laboratórios da GSK de amostras obtidas 1 mês após a primovacinação e de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido
**análise hSBA realizada em laboratórios da GSK e no Neomed, no Canadá para os pontos temporais do Estudo MenACWY-TT-102

Imunogenicidade em crianças com 2-10 anos de idade

No Estudo MenACWY-TT-081, uma dose única de Nimenrix demonstrou ser não inferior a outra vacina MenC-CRM registada, em termos de resposta à vacina para o serogrupo C [94,8% (IC 95%: 91,4; 97,1) e 95,7% (IC 95%: 89,2; 98,8) respetivamente]. Os TMGs foram inferiores no grupo de Nimenrix [2795 (IC 95%: 2393; 3263)] comparativamente os obtidos no grupo da vacina MenC-CRM [5292 (IC 95%: 3815; 7340)].

No Estudo MenACWY-TT-038, uma dose única de Nimenrix demonstrou ser não inferior à vacina ACWY-PS registada, em termos de resposta à vacina para os quatro serogrupos meningocócicos, como apresentado na Tabela 8.

Tabela 8: Títulos rSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em crianças com 2-10 anos de idade (Estudo MenACWY-TT-038)

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

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP.
[1] Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após a vacinação
RV: resposta à vacina definida como a proporção de indivíduos com:

- títulos rSBA ≥ 32, em indivíduos inicialmente seronegativos (isto é, títulos rSBA pré-vacinação < 8)
- aumento de pelo menos 4 vezes dos títulos rSBA desde o período pré-vacinação até ao período pós-vacinação, nos indivíduos inicialmente seropositivos (isto é, títulos rSBA pré-vacinação ≥ 8)

*análise rSBA realizada em laboratórios da GSK

A persistência dos títulos SBA foi avaliada em crianças inicialmente vacinadas no Estudo MenACWY-TT-081, como apresentado na Tabela 9 (ver secção 4.4).

Tabela 9: Títulos rSBA e hSBA até 44 meses após Nimenrix (ou MenC-CRM) em crianças com 2-10 anos de idade na altura da vacinação (Estudo MenACWY-TT-088)

Serogrupo meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal (meses)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
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)
	Vacina MenC-CRM	32	69	76,8% (65,1; 86,1)	86,5 (47,3; 158)	33	90,9% (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 196)
		44	66	45,5% (33,1; 58,2)	31,0 (16,6; 58,0)	31	64,5% (45,4; 80,8)	38,8 (13,3; 113)
W-135	**Nimenrix**	32	193	77,2% (70,6; 82,9)	214 (149; 307)	86	84,9% (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101)
		44	189	68,3% (61,1; 74,8)	103 (72,5; 148)	87	80,5% (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	**Nimenrix**	32	193	81,3% (75,1; 86,6)	227 (165; 314)	91	81,3% (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119)
		44	189	62,4% (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114)	76	82,9% (72,5; 90,6)	127 (78,0; 206)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para persistência adaptada para cada ponto temporal.
*análise rSBA realizada em laboratórios do PHE no Reino Unido
**análise hSBA realizada em laboratórios da GSK

A persistência de títulos hSBA foi avaliada 1 ano após a vacinação de crianças com 6-10 anos de idade, inicialmente vacinadas no Estudo MenACWY-TT-027 (Tabela 10) (ver secção 4.4).

Tabela 10: Títulos hSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em crianças com 6-10 anos e persistência 1 ano após a vacinação (Estudos MenACWY-TT-027/028)

Sero-grupo meningocócico	Grupo vacinado com	1 mês após a primovacinação (Estudo MenACWY-TT-027)			Persistência de 1 ano (Estudo MenACWY-TT-028)		
		N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para persistência ao Ano 1.
A análise hSBA não foi realizada em crianças com idades entre 2 e < 6 anos (na altura da vacinação).
*análise hSBA realizada em laboratórios da GSK

Os títulos SBA foram determinados durante um período de 10 anos em crianças inicialmente vacinadas com uma dose de Nimenrix ou ACWY-PS entre os 2 e os 10 anos de idade no Estudo MenACWY-TT-027. A persistência dos títulos SBA foi avaliada em dois estudos de extensão: MenACWY-TT-032 (até 5 anos) e MenACWY-TT-100 (até 10 anos). O Estudo MenACWY-TT-100 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix administrada 10 anos após a primovacinação com Nimenrix ou ACWY-PS. Os resultados são apresentados na Tabela 11 (ver secção 4.4).

Tabela 11: Títulos rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em crianças com 2-10 de idade, persistência até 10 anos, e após reforço administrado 10 anos após a primovacinação (Estudos MenACWY-TT-027/032/100)

Serogrupo meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Nimenrix	Mês 1[1]	225	100% (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111[5]	81,1% (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		Ano 5[2]	98	90,8% (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	74	95,9% (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100% (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
	Vacina ACWY-PS	Mês 1[1]	75	100% (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35[5]	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Ano 5[2]	13	15,4% (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100% (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	Mês 1[1]	225	100% (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107[5]	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Ano 5[2]	98	90,8% (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[3]	98	82,7% (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8% (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	74	85,1% (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8% (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(Após reforço)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100% (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
	Vacina ACWY-PS	Mês 1[1]	74	100% (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38[5]	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Ano 5[2]	13	100% (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[3]	24	79,2% (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100% (85,8; 100)	235 (122; 451)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	17	76,5% (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100,0% (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(Após reforço)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94,1 (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)

Serogrupo meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
W-135	Nimenrix	Mês 1[1]	225	100% (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107[5]	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Ano 5[2]	98	78,6% (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[3]	98	73,5% (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5% (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	74	68,9% (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0% (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(Após reforço)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100% (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	Vacina ACWY-PS	Mês 1[1]	75	100% (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35[5]	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3, 9,9)
		Ano 5[2]	13	0% (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	17	94,1% (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100% (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	Nimenrix	Mês 1[1]	225	100% (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94[5]	83,0% (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		Ano 5[2]	98	78,6% (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100% (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
	Vacina ACWY-PS	Mês 1[1]	75	100% (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32[5]	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		Ano 5[2]	13	7,7% (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100% (80,5; 100)	454 (215; 960)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para cada ponto temporal. Os indivíduos com uma resposta subótima ao subgrupo meningocócico C (definido como título SBA inferior ao *cut-off* predefinido do ensaio) deveriam receber uma dose adicional da vacina MenC antes do Ano 6. Estes indivíduos foram excluídos da análise ao Ano 5, mas foram incluídos na análise aos Anos 6 e 10.

(1) Estudo MenACWY-TT-027
(2) Estudo MenACWY-TT-032
(3) Estudo MenACWY-TT-100
(4) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após a dose de reforço ao Ano 10
(5) Inclui crianças com idades entre 6 e < 11 anos. A análise hSBA não foi realizada em crianças com idades entre 2 e < 6 anos (na altura da vacinação)
(6) De acordo com o protocolo do Estudo MenACWY-TT-032, os títulos hSBA não foram medidos nesta faixa etária ao Ano 5

*análise rSBA realizada em laboratórios da GSK em amostras obtidas 1 mês após a primovacinação de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido

**análise hSBA realizada em laboratórios da GSK e no Neomed, no Canadá para os pontos temporais do Estudo MenACWY-TT-100

Imunogenicidade em adolescentes com 11-17 anos de idade e em adultos ≥ 18 anos de idade

Em dois ensaios clínicos realizados em adolescentes com 11-17 anos de idade (Estudo MenACWY-TT-036) e em adultos com 18-55 anos de idade (Estudo MenACWY-TT-035), foi administrada uma dose de Nimenrix ou uma dose da vacina ACWY-PS.

Nimenrix demonstrou ser não inferior à vacina ACWY-PS em termos de resposta à vacina, como apresentado na Tabela 12.

Tabela 12: Títulos rSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em adolescentes com 11-17 anos de idade e em adultos com 18-55 anos de idade (Estudos MenACWY-TT-035/036)

Serogrupo meningocócico	Grupo vacinado com	Estudo MenACWY-TT-036 (11-17 anos)[1]			Estudo MenACWY-TT-035 (18-55 anos)[1]		
		N	RV (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Nimenrix	553	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	Vacina 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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)
	Vacina ACWY-PS	219	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

A análise de imunogenicidade foi realizada nas coortes PP.

(1) Colheita de amostras sanguíneas 1 mês após a vacinação

RV: resposta à vacina definida como a proporção de indivíduos com:

- Títulos rSBA ≥ 32 em indivíduos inicialmente seronegativos (isto é, títulos rSBA pré-vacinação < 8)
- aumento de pelo menos 4 vezes dos títulos rSBA desde o período pré-vacinação até ao período pós-vacinação, em indivíduos inicialmente seropositivos (isto é, títulos rSBA pré-vacinação ≥ 8)

*análise rSBA realizada em laboratórios da GSK

Os títulos rSBA foram determinados durante um período de 10 anos em indivíduos inicialmente vacinados com uma dose de Nimenrix ou ACWY-PS entre os 11 e os 17 anos de idade no Estudo MenACWY-TT-036. A persistência dos títulos rSBA foi avaliada em dois estudos de extensão: MenACWY-TT-043 (até 5 anos) e MenACWY-TT-101 (até 10 anos). O Estudo MenACWY-TT-101 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix administrada 10 anos após a primovacinação com Nimenrix ou ACWY-PS. Os resultados são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13: Títulos rSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em adolescentes com 11-17 anos de idade, persistência até 10 anos, e após reforço administrado 10 anos após a primovacinação (Estudos MenACWY-TT-036/043/101)

Serogrupo meningocócico	Ponto temporal	Nimenrix			Vacina ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Mês 1[1]	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	Ano 3[2]	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	Ano 5[2]	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	Ano 10[3] (Antes do reforço)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(Após reforço)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	Mês 1[1]	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	Ano 3[2]	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	Ano 5[2]	236	88,6% (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	Ano 10[3] (Antes do reforço)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(Após reforço)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391; 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Mês 1[1]	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	Ano 3[2]	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	Ano 5[2]	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	Ano 10[3] (Antes do reforço)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(Após reforço)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	Mês 1[1]	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	Ano 3[2]	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	Ano 5[2]	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	Ano 10[3] (Antes do reforço)	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(Após reforço)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para cada ponto temporal.

(1) Estudo MenACWY-TT-036
(2) Estudo MenACWY-TT-043
(3) Estudo MenACWY-TT-101
(4) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após uma dose de reforço no Ano 10

*análise de rSBA realizada em laboratórios da GSK em amostras obtidas 1 mês após a primovacinação e de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido

A persistência de hSBA foi avaliada durante um período de até 5 anos após a vacinação de adolescentes e adultos inicialmente vacinados no Estudo MenACWY-TT-052, como apresentado na Tabela 14 (ver secção 4.4).

Tabela 14: Títulos hSBA* após uma dose única de Nimenrix em adolescentes e adultos com 11-25 anos de idade e persistência até 5 anos após a vacinação (Estudos MenACWY-TT-052/059)

Serogrupo meningocócico		Ponto temporal	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A		Mês 1[(1)]	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
		Ano 1[(2)]	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
		Ano 5[(2)]	141	48,9% (40,4; 57,5)	8,9 (6,8: 11,8)
C		Mês 1 [(1)]	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
		Ano 1[(2)]	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
		Ano 5[(2)]	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
W-135		Mês 1 [(1)]	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
		Ano 1[(2)]	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
		Ano 5[(2)]	138	87,0% (80,2;92,1)	103 (76,3; 140)
Y		Mês 1[(1)]	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
		Ano 1[(2)]	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
		Ano 5[(2)]	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para persistência adaptada para cada ponto temporal.

(1) Estudo MenACWY-TT-052

(2) Estudo MenACWY-TT-059

*análise hSBA realizada em laboratórios da GSK

Os títulos rSBA foram determinados durante um período de 10 anos em indivíduos inicialmente vacinados com uma dose de Nimenrix ou ACWY-PS entre os 11 e os 55 anos de idade no Estudo MenACWY-TT-015. A persistência dos títulos rSBA foi avaliada em dois estudos de extensão: MenACWY-TT-020 (até 5 anos) e MenACWY-TT-099 (até 10 anos). O Estudo MenACWY-TT-099 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix administrada 10 anos após a vacinação inicial com Nimenrix ou ACWY-PS. Os resultados são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: Títulos rSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em adolescentes e adultos com 11-55 anos de idade, persistência até 10 anos, e após reforço administrado 10 anos após a primovacinação (Estudos MenACWY-TT-015/020/099)

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

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para 1 mês e 5 anos após vacinação e na coorte PP para vacinação de reforço.

(1) Estudo MenACWY-TT-015
(2) Estudo MenACWY-TT-020
(3) Estudo MenACWY-TT-099
(4) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após uma dose de reforço no Ano 10.

***** análise rSBA realizada em laboratórios da GSK em amostras obtidas 1 mês após a primovacinação e de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido

Num outro estudo (MenACWY-TT-085), foi administrada uma dose única de Nimenrix a 194 adultos libaneses com idade igual e superior a 56 anos (incluindo 133 com 56-65 anos de idade e 61 com >65

anos). A percentagem de indivíduos com títulos rSBA (ensaios realizados em laboratórios da GSK) pré-vacinação ≥128 variou de 45% (serogrupo C) a 62% (serogrupo Y). No global, 1 mês após a vacinação, a percentagem de indivíduos vacinados com títulos rSBA ≥ 128 variou de 93% (serogrupo C) a 97% (serogrupo Y). No subgrupo com idade > 65 anos, a percentagem de indivíduos vacinados com títulos rSBA ≥ 128, 1 mês após a vacinação variou de 90% (serogrupo A) a 97% (serogrupoY).

Resposta à dose de reforço de indivíduos previamente vacinados com uma vacina meningocócica conjugada contra a *Neisseria meningitidis*

A administração de uma dose de reforço de Nimenrix a indivíduos primovacinados com uma vacina meningocócica monovalente (MenC-CRM) ou tetravalente conjugada (MenACWY-TT) foi estudada em indivíduos a partir dos 12 meses de idade. Foram observadas respostas anamnésticas robustas a antigénio(s) contidos na vacina usada na primovacinação (ver Tabelas 6, 7, 11, 13, e 15).

Resposta a Nimenrix de indivíduos previamente vacinados com uma vacina polissacárida simples contra a *Neisseria meningitidis*

No Estudo MenACWY-TT-021 realizado em indivíduos com 4,5-34 anos de idade, a imunogenicidade de Nimenrix administrada entre 30 e 42 meses após a vacinação com a vacina ACWY-PS, foi comparada com a imunogenicidade de uma dose de reforço de Nimenrix administrada a indivíduos do mesmo grupo etário não vacinados nos 10 anos anteriores com uma vacina meningocócica. Foi observada uma resposta imunitária (títulos rSBA ≥8) para todos os quatro serogrupos meningocócicos em todos os indivíduos, independentemente do estado vacinal com uma vacina meningocócica. Os TMGs rSBA foram significativamente inferiores nos indivíduos que tinham recebido uma dose da vacina ACWY-PS, 30-42 meses antes da dose de Nimenrix. No entanto, 100% dos indivíduos alcançaram títulos rSBA ≥8 para os quatro serogrupos (A, C, W-135 e Y) (ver secção 4.4).

Crianças (2-17 anos de idade) com asplenia anatómica ou funcional

O estudo MenACWY-TT-084 comparou as respostas imunitárias a duas doses de Nimenrix administradas com um intervalo de 2 meses, entre um grupo de 43 indivíduos com 2-17 anos de idade com asplenia anatómica ou funcional, e um grupo de 43 indivíduos da mesma faixa etária com função esplénica normal. Um mês após a primeira dose da vacina e 1 mês após a segunda dose, percentagens semelhantes de indivíduos nos dois grupos apresentaram títulos rSBA ≥ 8 e ≥ 128, e títulos hSBA ≥ 4 e ≥ 8.

Imunogenicidade após duas doses de Nimenrix aos 3 e 12 meses de idade

No estudo C0921062, os lactentes receberam uma dose primária única aos 3 meses de idade seguida de uma dose de reforço aos 12 meses de idade. Uma dose primária única administrada aos 3 meses de idade induziu títulos rSBA robustos contra os quatro serogrupos meningocócicos, tal como determinado pela percentagem de participantes com títulos rSBA ≥ 8 e TMGs. Uma dose de reforço induziu respostas robustas contra todos os quatro serogrupos meningocócicos. Os resultados são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16: Títulos rSBA pré- e pós-vacinação com duas doses aos 3 e 12 meses de idade (Estudo C0921062)

Serogrupo meningocócico	Ponto temporal	rSBA*		
		N	≥ 8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Antes da Dose 1	128	0,0% (0,0; 2,8)	4,0 (4,0; 4,0)
	Após Dose 1(1)	124	82,3% (74,4; 88,5)	54.7 (41.1; 72.9)
	Antes do Reforço	125	33,6% (25,4; 42,6)	9,9 (7,6; 13,0)
	Após Reforço(1)	128	100% (97,2; 100)	1818 (1498; 2207)
C	Antes da Dose 1	128	4,7% (1,7; 9,9)	4,4 (4,0; 4,7)
	Após Dose 1(1)	124	91,1% (84,7; 95,5)	108 (81,3; 143)
	Antes do Reforço	125	64,8% (55,8; 73,1)	21,8 (16,1; 29,5)
	Após Reforço(1)	128	100% (97,2; 100)	1300 (1052; 1605)
W	Antes da Dose 1	128	0,8% (0,0; 4,3)	4,1 (3,9; 4,3)
	Após Dose 1(1)	124	89,5% (82,7; 94,3)	202 (150; 274)
	Antes do Reforço	125	67,2% (58,2; 75,3)	21,7 (16,3; 28,9)
	Após Reforço(1)	128	100% (97,2; 100)	2714 (2233; 3299)
Y	Antes da Dose 1	128	7,8% (3,8; 13,9)	5,0 (4,3; 5,8)
	Após Dose 1(1)	124	90,3% (83,7; 94,9)	187 (142; 248)
	Antes do Reforço	125	66,4% (57,4; 74,6)	24,5 (18,0; 33,4)
	Após Reforço(1)	128	100% (97,2; 100)	1667 (1394; 1994)

*análise rSBA realizada em laboratórios da *Health Security Agency* (UKHSA) no Reino Unido
(1)colheita de amostras sanguíneas 1 mês após a vacinação
Os dados do parâmetro de avaliação secundária de hSBA não foram incluídos uma vez que eram limitados.

Impacto de uma única dose de Nimenrix

Em 2018, os Países Baixos incluíram Nimenrix no programa nacional de vacinação num esquema de dose única em crianças com 14 meses de idade, em substituição da vacina meningocócica conjugada para o serogrupo C. Em 2018, também se iniciou uma campanha de *catch-up* com um esquema de dose única de Nimenrix em adolescentes entre os 14 e 18 anos de idade, que se tornou rotina em 2020, resultando num programa nacional de vacinação de bebés e adolescentes. No período de dois anos, a incidência de doença meningocócica causada pelos serogrupos C, W, e Y foi significativamente reduzida em 100% (IC 95%: 14, 100) em indivíduos entre os 14 e os 18 anos de idade, 85% (IC 95%: 32, 97) em todas as idades elegíveis para vacinação (efeito direto) e 50% (IC 95%: 28, 65) em idades não elegíveis para vacinação (efeito indireto). O impacto de Nimenrix foi principalmente induzido por uma redução na doença causada pelo serogrupo W.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos revelam não existirem riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de tolerância local, toxicidade aguda, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento e estudos de fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Sacarose
Trometamol

Solvente:

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos

O frasco para injetáveis por abrir é estável durante 72 horas quando conservado a temperaturas entre 0 ºC e 2 ºC ou entre 8 ºC e 25 ºC. Após este período, Nimenrix deve ser administrado ou eliminado. Estes dados destinam-se a orientar os profissionais de saúde apenas no caso de variações temporárias de temperatura.

Após reconstituição

Após a reconstituição, a vacina deve ser administrada imediatamente. Apesar de não ser recomendado um período de espera, foi demonstrada estabilidade durante 8 horas a 30 ºC após a reconstituição. Se não administrada num período de 8 horas, não administrar a vacina.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 ºC – 8 ºC).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó em frasco para injetáveis (vidro tipo I) com rolha (borracha de butil) e solvente numa seringa pré-cheia com uma rolha (borracha de butil).
Embalagens de 1 e 10 com ou sem agulhas.

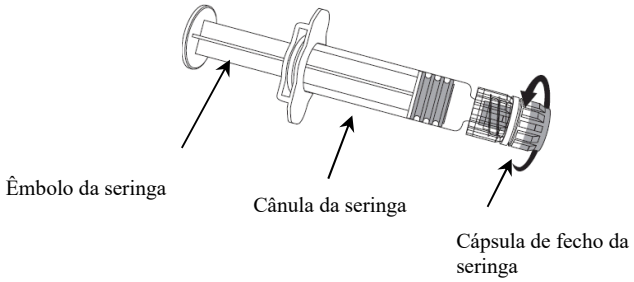
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para reconstituição da vacina com o solvente em seringa pré-cheia

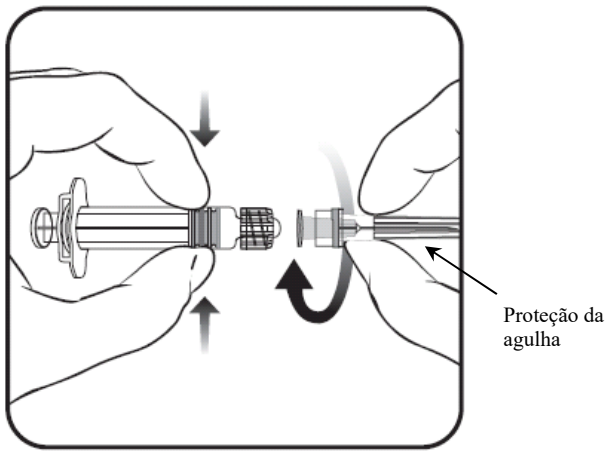
Nimenrix deve ser reconstituído através da adição de todo o conteúdo da seringa pré-cheia de solvente no frasco para injetáveis que contém o pó.
Para colocar a agulha na seringa, ver a figura em baixo. Contudo a seringa fornecida com Nimenrix pode ser ligeiramente diferente (sem rosca) da seringa descrita na figura. Neste caso, a agulha deve ser colocada sem enroscar.

1. Segurar a **cânula** da seringa com uma mão (evitar segurar a seringa pelo êmbolo), desenroscar a cápsula de fecho da seringa, rodando-a no sentido contrário aos ponteiros do relógio.



2. Para colocar a agulha na seringa, rodar a agulha no sentido dos ponteiros do relógio na seringa até a sentir fixa (ver figura).

3. Remover a proteção da agulha, que por vezes pode estar ligeiramente presa.



4. Adicionar o solvente ao pó. Após a adição do solvente ao pó, a mistura deve ser bem agitada até o pó estar completamente dissolvido no solvente.

A vacina reconstituída é uma solução límpida incolor.
Antes da administração, a vacina reconstituída deve ser visualmente inspecionada para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspeto físico. Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.
Após a reconstituição, a vacina deve ser administrada imediatamente.

Deve ser utilizada uma nova agulha para administrar a vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de abril de 2012.
Data da última renovação: 16 de fevereiro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimenrix pó e solvente para solução injetável em frasco para injetáveis
Vacina meningocócica conjugada para os serogrupos A, C, W-135 e Y

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém:

Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo A[1]	5 microgramas
Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo C[1]	5 microgramas
Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo W-135[1]	5 microgramas
Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo Y[1]	5 microgramas
[1] conjugado com o toxoide tetânico como proteína transportadora	44 microgramas

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.
O pó ou aglomerado é branco.
O solvente é límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Nimenrix está indicado na imunização ativa de indivíduos a partir das 6 semanas de idade contra a doença invasiva meningocócica causada pela *Neisseria meningitidis* dos serogrupos A, C, W-135 e Y.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
Nimenrix deve ser administrado de acordo com recomendações oficiais disponíveis.

Imunização primária
Lactentes com idade entre as 6 semanas e menos de 6 meses: devem ser administradas duas doses de 0,5 ml cada com um intervalo de 2 meses entre as doses.

Lactentes com idade igual ou superior a 6 meses, crianças, adolescentes e adultos: deve ser administrada uma dose única de 0,5 ml.
Poderá ser considerada apropriada a administração de uma dose primária adicional de Nimenrix a alguns indivíduos (ver secção 4.4).

Doses de reforço
Estão disponíveis dados de persistência de anticorpos a longo prazo após a vacinação com Nimenrix, até 10 anos após a vacinação (ver secções 4.4 e 5.1).

Após a conclusão da série de imunização primária de lactentes entre as 6 semanas e menos de 12 meses de idade, deve ser administrada uma dose de reforço aos 12 meses de idade com um intervalo de pelo menos 2 meses após a administração da última dose de Nimenrix (ver secção 5.1).

A indivíduos previamente imunizados com idade igual ou superior a 12 meses, Nimenrix poderá ser administrado como uma dose de reforço, caso tenham sido primovacinados com uma vacina meningocócica polissacárida simples ou conjugada (ver secções 4.4 e 5.1).

Modo de administração

A imunização deve ser realizada apenas por injeção intramuscular.

Em lactentes o local de injeção recomendado é a zona anterolateral da coxa. Em crianças a partir de 1 ano de idade, o local de injeção recomendado é a zona anterolateral da coxa ou o músculo deltoide (ver secções 4.4 e 4.5).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Nimenrix não deve, em circunstância alguma, ser administrado por via intravascular, intradérmica ou subcutânea.

É boa prática clínica antes da vacinação realizar-se uma revisão da história clínica (especialmente no que diz respeito a história prévia de vacinação, e possível ocorrência de efeitos indesejáveis) e um exame clínico.

Devem estar sempre disponíveis cuidados e tratamentos médicos adequados, na eventualidade de ocorrer uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Doenças intercorrentes

A administração de Nimenrix deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda grave. A presença de uma infeção ligeira, como uma constipação, não deve causar o adiamento da vacinação.

Síncope

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes de, qualquer vacinação, especialmente em adolescentes, como resposta psicogénica à injeção com agulhas. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos, tais como distúrbios visuais transitórios, parestesia e movimentos tonicoclónicos dos membros durante a recuperação. É importante que estejam implementados procedimentos de modo a evitar lesões resultantes de desmaios.

Trombocitopénia e perturbações da coagulação

Nimenrix deve ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopénia ou qualquer perturbação da coagulação, dada a possibilidade de ocorrência de hemorragia nestes indivíduos, após a administração por via intramuscular.

Imunodeficiências

Doentes a receber terapêutica imunossupressora, ou doentes com diagnóstico de imunodeficiência podem não apresentar uma resposta imunitária adequada à imunização ativa.

Pessoas com deficiências do complemento hereditárias (por exemplo, deficiências do C5 ou C3) e pessoas a receber tratamentos que inibem a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumab) têm um risco aumentado de doença invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* dos serogrupos A, C, W-135 e Y, mesmo se desenvolverem anticorpos após vacinação com Nimenrix.

Proteção contra doença meningocócica

Nimenrix confere proteção apenas contra os serogrupos A, C, W-135 e Y da *Neisseria meningitidis*. A vacina não irá proteger contra qualquer outro serogrupo da *Neisseria meningitidis*.

Pode não ocorrer uma resposta imunitária protetora em todos os indivíduos vacinados.

Efeito de vacinação anterior com uma vacina meningocócica polissacárida simples
Os indivíduos anteriormente vacinados com uma vacina meningocócica polissacárida simples e vacinados com Nimenrix 30 a 42 meses depois, apresentaram Títulos Médios Geométricos (TMG) determinados por ensaio bactericida sérico utilizando complemento de coelho (*rabbit complement serum bactericidal assay* - rSBA) inferiores, comparativamente aos indivíduos que não tinham sido vacinados com uma vacina meningocócica nos 10 anos anteriores (ver secção 5.1). A relevância clínica desta observação não é conhecida.

*Efeito d*os *anticorpos antitoxoide tetânico induzidos por vacinação prévia*
A segurança e a imunogenicidade de Nimenrix foram avaliadas em esquemas de administração sequencial ou concomitante com uma vacina contendo toxoide diftérico e tetânico, tosse convulsa acelular, poliovírus inativados (1, 2 e 3), antigénio de superfície contra a hepatite B e polirribosilribitol fosfato de *Haemophilus influenzae* do tipo b conjugado com o toxoide tetânico (DTPa-VHB-VIP/Hib) no segundo ano de vida. A administração de Nimenrix, um mês após a administração da vacina DTPa-VHB-VIP/Hib, resultou em TMGs-rSBA de anticorpos contra os serogrupos A, C e W-135 inferiores, comparativamente aos induzidos pela administração concomitante das vacinas (ver secção 4.5). A relevância clínica desta observação não é conhecida.

Respostas imunitárias em crianças entre os 6 meses e menos de 12 meses de idade
Uma dose única administrada aos 6 meses foi associada a títulos inferiores determinados por ensaio bactericida sérico utilizando complemento humano (hSBA) para os serogrupos W-135 e Y comparativamente a três doses administradas aos 2, 4 e 6 meses (ver secção 5.1). A relevância clínica desta observação é desconhecida. Caso se preveja que uma criança entre os 6 meses e menos de 12 meses de idade esteja em risco particular de doença invasiva meningócica por exposição aos serogrupos W-135 e/ou Y, pode ser considerada a administração de uma segunda dose no esquema de imunização primária de Nimenrix, após um intervalo de 2 meses.

Respostas imunitárias em crianças com 12-14 meses de idade
Crianças com 12-14 meses de idade apresentaram títulos rSBA semelhantes para os serogrupos A, C, W-135 e Y um mês após a administração de uma dose de Nimenrix, ou um mês após um esquema de duas doses de Nimenrix administradas com um intervalo de dois meses.

A administração de uma dose única foi associada a títulos inferiores de hSBA para os serogrupos W-135 e Y, comparativamente à administração de duas doses com um intervalo de dois meses. Foram observadas respostas imunitárias semelhantes para os serogrupos A e C após a administração de uma ou de duas doses (ver secção 5.1). A relevância clínica desta observação não é conhecida. Caso se preveja que uma criança esteja em risco acrescido de doença invasiva meningocócica por exposição aos serogrupos W-135 e/ou Y, pode ser considerada a administração de uma segunda dose de Nimenrix após um intervalo de 2 meses. No que diz respeito ao declínio dos anticorpos contra o

serogrupo A ou serogrupo C após vacinação com uma primeira dose de Nimenrix de crianças entre os 12-23 meses de idade, consulte Persistência dos títulos de anticorpos bactericidas séricos.

Persistência dos títulos de anticorpos bactericidas séricos

Após a administração de Nimenrix, verifica-se um declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos, contra o serogrupo A, determinados pelo hSBA (ver secção 5.1). A relevância clínica desta observação é desconhecida. Contudo, caso se preveja que um indivíduo esteja em risco acrescido de exposição ao serogrupo A, e caso tenha recebido uma dose de Nimenrix há mais de um ano, pode considerar-se a administração de uma dose de reforço.

Ao longo do tempo, observou-se um declínio nos títulos de anticorpos contra os serogrupos A, C, W-135 e Y. A relevância clínica desta observação é desconhecida. A administração de uma dose de reforço pode ser considerada em indivíduos vacinados entre os 12-23 meses de idade que permaneçam em risco elevado de exposição a doença meningocócica causada pelos serogrupos A, C, W-135 e Y (ver secção 5.1).

Efeito de Nimenrix nas concentrações de anticorpos antitoxoide tetânico

Apesar de ter sido observado um aumento das concentrações de anticorpos antitoxoide tetânico (TT) após a vacinação com Nimenrix, Nimenrix não substitui a imunização contra o tétano.
A administração de Nimenrix concomitantemente com, ou um mês antes de, uma vacina contendo o TT no segundo ano de vida, não diminui a resposta ao TT nem afeta significativamente a segurança. Não está disponível informação para além dos 2 anos de idade.

Teor de sódio

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em lactentes, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com vacinas combinadas DTPa-VHB-VIP/Hib e com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

A partir de 1 ano de idade, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com as seguintes vacinas: vacinas contra a hepatite A (VHA) e hepatite B (VHB), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola (VASPR), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola-varicela, vacina pneumocócica conjugada 10-valente ou vacina sem adjuvante contra a gripe sazonal.

No segundo ano de vida, Nimenrix pode também ser administrado concomitantemente com as vacinas combinadas contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), incluindo as vacinas DTPa combinadas com hepatite B, poliomielite inativada ou *Haemophilus influenzae* do tipo b (VHB, VIP ou Hib), tal como a vacina DTPa-VHB-VIP/Hib e com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

A indivíduos com 9 a 25 anos de idade, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com a vacina contra o Papilomavírus Humano bivalente [Tipos 16 e 18], recombinante (HPV2).

Sempre que possível, Nimenrix e uma vacina contendo TT, tal como a vacina DTPa-VHB-VIP/Hib, devem ser administrados concomitantemente, ou Nimenrix deve ser administrado pelo menos um mês antes da vacina contendo TT.

Um mês após a administração concomitante com a vacina pneumocócica conjugada 10 valente, foram observadas Concentrações Médias Geométricas (CMGs) de anticorpos e TMGs de anticorpos determinados por ensaio de opsonofagocitose específico de serotipo (OPA) inferiores para um serotipo pneumocócico (18C conjugado com TT como proteína transportadora). A relevância clínica

desta observação é desconhecida. Não houve impacto da administração concomitante sobre as respostas imunitárias aos outros nove serotipos pneumocócicos.

Um mês após a administração concomitante com uma vacina combinada contendo toxoide tetânico, toxoide diftérico e tosse convulsa acelular, doses reduzidas, adsorvida (Tdpa) a indivíduos com 9 a 25 anos de idade, foram observadas CMGs inferiores para cada antigénio da tosse convulsa [toxoide pertússico (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA) e pertactina (PRN)]. Mais de 98% dos indivíduos apresentaram concentrações anti-PT, FHA ou PRN acima dos limites dos *cut-offs* do ensaio. Desconhece-se a relevância clínica destas observações. Não se constatou qualquer impacto da administração concomitante nas respostas imunitárias a Nimenrix ou aos antigénios do tétano ou da difteria incluídos na Tdpa.

Caso Nimenrix seja administrado na mesma altura que outras vacinas injetáveis, as vacinas devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes.

Doentes a receber terapêutica imunossupressora podem não apresentar uma resposta imunitária adequada à imunização ativa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A experiência na administração de Nimenrix em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos na gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Nimenrix deve ser administrado durante a gravidez apenas quando claramente necessário e as possíveis vantagens ultrapassem os potenciais riscos para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se Nimenrix é excretado no leite humano.

Nimenrix deve apenas ser administrado durante a amamentação quando as possíveis vantagens ultrapassem os potenciais riscos para o feto.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de Nimenrix sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, alguns efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Nimenrix apresentada na tabela seguinte baseia-se em dois conjuntos de dados de ensaios clínicos:

- Uma análise agrupada de dados de 9.621 indivíduos que receberam uma dose de Nimenrix. Este total inclui 3.079 crianças (12 a 23 meses de idade), 909 crianças entre os 2 e os 5 anos de idade, 990 crianças entre os 6 e os 10 anos de idade, 2.317 adolescentes (11 a 17 anos de idade) e 2.326 adultos (18 a 55 anos de idade).

- Dados de um estudo com lactentes com 6 a 12 semanas de idade aquando da administração da primeira dose (Estudo MenACWY-TT-083), com 1.052 participantes que receberam pelo menos uma dose de uma série de imunização primária de 2 ou 3 doses de Nimenrix e 1.008 receberam uma dose de reforço aproximadamente aos 12 meses de idade.

Os dados da segurança foram também avaliados num estudo distinto, em que se administrou uma dose única de Nimenrix a 274 indivíduos com idade igual ou superior a 56 anos.

Reações adversas locais e gerais
Nos grupos etários das 6-12 semanas e 12-14 meses que receberam 2 doses de Nimenrix administradas com 2 meses de intervalo, a primeira e a segunda dose foram associadas a reatogenicidades local e sistémica semelhantes.

O perfil de reações adversas locais e gerais associado a uma dose de reforço de Nimenrix administrada a indivíduos com idades entre os 12 meses e os 30 anos de idade após o esquema de imunização primária com Nimenrix ou com outras vacinas meningocócicas polissacáridas conjugadas ou simples, foi semelhante ao perfil de reações adversas locais e gerais observado após o esquema de imunização primária com Nimenrix, exceto para os sintomas gastrointestinais (incluindo diarreia, vómitos e náuseas), que foram muito frequentes nos indivíduos com idade igual ou superior a 6 anos.

Lista das reações adversas em formato tabular

As reações adversas notificadas foram listadas de acordo com as seguintes categorias de frequência:

Muito frequentes: (≥1/10)
Frequentes: (≥1/100 a <1/10)
Pouco frequentes: (≥1/1.000 a <1/100)
Raros: (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muito raros: (<1/10.000)
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

A Tabela 1 apresenta as reações adversas notificadas nos estudos com indivíduos entre as 6 semanas e os 55 anos de idade e experiência pós-comercialização. As reações adversas notificadas em indivíduos com idade superior a 55 anos foram idênticas às observadas nos adultos mais jovens.

Tabela 1: Resumo em formato tabelar das reações adversas por classes de sistemas

Classes de sistemas de órgãos	**Frequência**	**Reações adversas**
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecido***	Linfadenopatia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade***
	Desconhecido	Anafilaxia***
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Irritabilidade
	Pouco frequentes	Insónia, Choro
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência Cefaleias
	Pouco frequentes	Hipostesia, Tonturas
	Raros	Convulsão febril
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia Vómitos Náuseas*

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Prurido Urticária Erupções cutâneas**
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Mialgia Dor nas extremidades
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Febre Tumefação no local de injeção Dor no local de injeção Vermelhidão no local de injeção Fadiga
	Frequentes	Hematoma no local de injeção*
	Pouco frequentes	Mal-estar Indução no local de injeção Prurido no local de injeção Sensação de calor no local de injeção Anestesia no local de injeção
	Desconhecido***	Tumefação do membro no local de injeção, frequentemente associada a eritema, envolvendo por vezes a articulação adjacente ou tumefação de todo o membro onde a injeção foi administrada

*Náuseas e hematoma no local de injeção ocorreram com uma categoria de "Pouco frequentes" em lactentes
**Erupção cutânea ocorreu com uma categoria de "Frequente" em lactentes
***RAM identificadas pós-comercialização

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas meningocócicas, código ATC: J07AH08

Mecanismo de ação

Os anticorpos meningocócicos anticapsulares protegem contra a doença meningocócica por via da atividade bactericida mediada pelo complemento. Nimenrix induz a produção de anticorpos bactericidas contra os polissacáridos capsulares de *Neisseria meningitidis* dos serogrupos A, C, W-135 e Y quando determinados por ensaios que utilizam rSBA ou hSBA.

Imunogenicidade em lactentes

No Estudo MenACWY-TT-083, a primeira dose foi administrada entre as 6 e as 12 semanas de idade, a segunda após um intervalo de 2 meses e uma terceira dose (dose de reforço) foi administrada

aproximadamente aos 12 meses de idade. Foram coadministradas as vacinas DTPa-VHB-VIP/Hib e uma vacina pneumocócica conjugada 10-valente. Nimenrix induziu títulos rSBA e hSBA contra os quatro serogrupos meningocócicos, como apresentado na Tabela 2. A resposta para o serogrupo C foi não inferior à induzida pelas vacinas registadas MenC-CRM e MenC-TT, em termos de percentagem de títulos rSBA ≥ 8, 1 mês após a segunda dose.

Os dados deste estudo suportam a extrapolação dos dados de imunogenicidade e da posologia para lactentes entre as 12 semanas e menos de 6 meses de idade.

Tabela 2: Títulos rSBA e hSBA após duas doses de Nimenrix (ou MenC-CRM ou MenC-TT) administradas com um intervalo de 2 meses, sendo a primeira dose administrada a lactentes com idade entre as 6 - 12 semanas, e a administração de uma dose de reforço aos 12 meses de idade (Estudo MenACWY-TT-083)

Serogrupo meningocócico	Grupo Vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Nimenrix	Após Dose 2 [(1)]	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Após Reforço [(1)]	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4; 100)	1007 (836;1214)
C	Nimenrix	Após Dose 2 [(1)]	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		Após Reforço [(1)]	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	Vacina MenC-CRM	Após Dose 2 [(1)]	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Após Reforço [(1)]	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	Vacina MenC-TT	Após Dose 2 [(1)]	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Após Reforço [(1)]	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	Nimenrix	Após Dose 2 [(1)]	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Após Reforço [(1)]	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)
Y	Nimenrix	Após Dose 2 [(1)]	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Após Reforço [(1)]	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte primária *per protocolo* (PP).
*análise rSBA realizada em laboratórios do *Public Health England* (PHE) no Reino Unido
**análise hSBA realizada em laboratórios da Glaxo SmithKline Biologicals (GSK)

(1) colheita de amostras sanguíneas 21 a 48 dias após a vacinação

No Estudo MenACWY-TT-087, os lactentes foram imunizados com um esquema de imunização primária de uma dose única administrada aos 6 meses seguida de uma dose de reforço aos 15-18 meses (a DTPa-VIP/Hib e a vacina pneumocócica conjugada 10-valente foram coadministradas em ambos os pontos temporais de vacinação) ou com um esquema de imunização primária de três doses administradas aos 2, 4 e 6 meses seguidas de uma dose de reforço aos 15-18 meses. Um esquema de imunização primário de uma dose única administrada aos 6 meses de idade induziu títulos rSBA robustos contra os quatro serogrupos meningocócicos, tal como determinado pela percentagem de indivíduos com títulos rSBA ≥ 8, comparáveis às respostas imunitárias após a última dose de uma série de imunização primária de três doses. Uma dose de reforço induziu respostas robustas, comparáveis entre os dois grupos, contra os quatro serogrupos meningocócicos. Os resultados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Títulos rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix em lactentes aos 6 meses de idade e antes e após uma dose de reforço aos 15-18 meses de idade (Estudo MenACWY-TT-087)

Serogrupo meningocócico	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
		N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Após Dose 1(1)	163	98,8% (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Antes do Reforço	131	81,7% (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2% (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	Após Reforço(1)	139	99,3% (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100% (95,7; 100)	1416 (1140; 1758)
C	Após Dose 1(1)	163	99,4% (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100% (94,6;100)	523 (382; 717)
	Antes do Reforço	131	65,6% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Após Reforço(1)	139	99,3% (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W-135	Após Dose 1(1)	163	93,9% (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2% (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Antes do Reforço	131	77,9% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Após Reforço(1)	139	100% (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Após Dose 1(1)	163	98,8% (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Antes do Reforço	131	88,5% (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Após Reforço(1)	139	100% (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte primária PP.
*análise rSBA realizada em laboratórios do PHE no Reino Unido
**análise hSBA realizada em Neomed, no Canadá
(1) colheita de amostras sanguíneas efetuada 1 mês após a vacinação

A determinação dos títulos hSBA foi definida como um *endpoint* secundário no Estudo MenACWY-TT-087. Embora se tenham observado respostas semelhantes para os serogrupos A e C com ambos os esquemas posológicos, o esquema de imunização primária de uma dose única administrada a lactentes aos 6 meses foi associado a títulos hSBA inferiores para os serogrupos W-135 e Y, tal como determinado pela percentagem de indivíduos com títulos hSBA ≥ 8 [87,2% (IC 95%: 74,3; 95,2) e 92,3% (IC 95%: 81,5; 97,9), respetivamente] comparativamente ao esquema de imunização primária de três doses administradas aos 2, 4 e 6 meses de idade [100% (IC 95%: 96,6; 100) e 100% (IC 95%: 97,1; 100), respetivamente] (ver secção 4.4). Após a administração de uma dose de reforço, os títulos hSBA para todos os quatro serogrupos meningocócicos foram comparáveis entre os dois esquemas posológicos. Os resultados são apresentados na Tabela 3.

Imunogenicidade em crianças com 12-23 meses de idade

Nos ensaios clínicos MenACWY-TT-039 e MenACWY-TT-040, uma dose única de Nimenrix induziu títulos SBA contra os quatro serogrupos meningocócicos, com títulos rSBA para o serogrupo C comparáveis aos induzidos por uma vacina MenC-CRM registada, em termos de percentagem de indivíduos com títulos rSBA ≥ 8. No Estudo MenACWY-TT-039, a determinação dos títulos hSBA foi também definida como *endpoint* secundário. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Títulos SBA* após uma dose única de Nimenrix (ou MenC-CRM) em crianças com 12-23 meses de idade (Estudos MenACWY-TT-039/040)

Serogrupo meningocócico	Grupo Vacinado com	Estudo MenACWY-TT-039[1]						Estudo MenACWY-TT-040[2]		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
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)
	Vacina 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)

A análise de imunogenicidade foi realizada nas coortes PP.
[1] colheita de amostras sanguíneas 42 a 56 dias após a vacinação
[2] colheita de amostras sanguíneas 30 a 42 dias após a vacinação
*análise SBA realizada em laboratórios da GSK

Imunogenicidade de longa duração em crianças

O estudo MenACWY-TT-104 avaliou a imunogenicidade 1 mês após e a persistência da resposta até 5 anos após 1 ou 2 doses (administradas com 2 meses de intervalo) de Nimenrix em crianças com 12 a 14 meses de idade. Um mês após a administração de uma ou duas doses, Nimenrix induziu títulos rSBA contra os quatro serogrupos meningocócicos semelhantes em termos de percentagem de indivíduos com títulos rSBA≥ 8 e TMG. Os títulos hSBA foram medidos como um *endpoint* secundário. Um mês após a administração de uma ou duas doses, Nimenrix induziu títulos hSBA contra os serogrupos W-135 e Y superiores em termos de percentagem de indivíduos com títulos hSBA ≥ 8 quando foram administradas duas doses comparativamente à administração de uma dose (ver secção 4.4). Nimenrix induziu títulos hSBA contra os serogrupos A e C semelhantes em termos de percentagem de indivíduos com títulos hSBA ≥ 8 quando foram administradas duas doses comparativamente à administração de uma dose. No ano 5, apenas se observou uma pequena diferença

na persistência de anticorpos entre uma e duas doses, em termos de percentagem de indivíduos com títulos hSBA≥ 8 em todos os grupos. Ao Ano 5 foi observada persistência de anticorpos contra os serogrupos C, W-135 e Y. Após uma e duas doses, as percentagens de indivíduos com títulos hSBA ≥ 8 para o serogrupo C foram de 60,7% e 67,8%, para o serogrupo W-135 foram de 58,9% e 63,6% e para o serogrupo Y foram de 61,5% e 54,2%, respetivamente. Para o serogrupo A, 27,9% e 17,9% dos indvíduos que receberam uma ou duas doses, respetivamente, tinham títulos hSBA ≥ 8. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Títulos rSBA e hSBA após uma ou duas doses de Nimenrix, sendo a primeira dose administrada em crianças com 12-14 meses de idade e persistência até 5 anos (Estudo MenACWY-TT-104)

Serogrupo meningocócico	Grupo de doses de Nimenrix	Ponto temporal [1]	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	1 dose	Após Dose 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
		Ano 1	167	63,5% (55,7; 70,8)	62,7 (42,6; 92,2)	70	35,1% (25,9; 49,5)	6,1 (4,1; 8,9)
		Ano 3	147	46,9% (38,7; 55,3)	29,7 (19,8; 44,5)	55	36,4% (23,8; 50,4)	5,8 (3,8; 8,9)
		Ano 5	133	58,6% (49,8; 67,1)	46,8 (30,7; 71,5)	61	27,9% (17,1; 40,8)	4,4 (3,1; 6,2)
	2 doses	Após Dose 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)
		Após Dose 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
		Ano 1	143	70,6% (62,4; 77,9)	76,6 (50,7; 115,7)	62	35,5% (23,7; 48,7)	6,4 (4,2; 10,0)
		Ano 3	121	54,5% (45,2; 63,6)	28,5 (18,7; 43,6)	50	36,0% (22,9; 50,8)	5,4 (3,6; 8,0)
		Ano 5	117	65,8% (56,5; 74,3)	69,9 (44,7; 109,3)	56	17,9% (8,9; 30,4)	3,1 (2,4; 4,0)
C	1 dose	Após Dose 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
		Ano 1	167	49,1% (41,3; 56,9)	16,2 (12,4; 21,1)	71	81,7% (70,7; 89,9)	35,2 (22,5; 55,2)
		Ano 3	147	35,4% (27,7; 43,7)	9,8 (7,6; 12,7)	61	65,6% (52,3; 77,3)	23,6 (13,9; 40,2)
		Ano 5	132	20,5% (13,9; 28,3)	6,6 (5,3; 8,2)	61	60,7% (47,3; 72,9)	18,1 (10,9; 30,0)
	2 doses	Após Dose 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Após dose 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
		Ano 1	143	55,2% (46,7; 63,6)	21,2 (15,6; 28,9)	63	93,7% (84,5; 98,2)	73,4 (47,5; 113,4)
		Ano 3	121	33,9% (25,5; 43,0)	11,5 (8,4; 15,8)	56	67,9% (54,0; 79,7)	27,0 (15,6; 46,8)
		Ano 5	116	28,4% (20,5; 37,6)	8,5 (6,4; 11,2)	59	67,8% (54,4; 79,4)	29,4 (16,3; 52,9)

Serogrupo meningocócico	Grupo de doses de Nimenrix	Ponto temporal [(1)]	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
W-135	1 dose	Após Dose 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5% (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
		Ano 1	167	65,3% (57,5; 72,5)	57,2 (39,9; 82,0)	72	95,8% (88,3; 99,1)	209,0 (149,9; 291,4)
		Ano 3	147	59,2% (50,8; 67,2)	42,5 (29,2; 61,8)	67	71,6% (59,3; 82,0)	30,5 (18,7; 49,6)
		Ano 5	133	44,4% (35,8; 53,2)	25,0 (16,7; 37,6)	56	58,9% (45,0; 71,9)	20,8 (11,6; 37,1)
	2 doses	Após Dose 1	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9% (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		Após Dose 2	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
		Ano 1	143	77,6% (69,9; 84,2)	123 (82,7; 183)	65	98,5% (91,7; 100,0)	232,6 (168,3; 321,4)
		Ano 3	121	72,7% (63,9; 80,4)	92,9 (59,9; 144)	54	87,0% (75,1; 94,6)	55,5 (35,3; 87,1)
		Ano 5	117	50,4% (41,0; 59,8)	37,1 (23,3; 59,0)	44	63,6% (47,8; 77,6)	19,5 (10,7; 35,2)
Y	1 dose	Após Dose 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	951,8 (705; 1285)	71	67,6% (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
		Ano 1	167	73,1% (65,7; 79,6)	76,8 (54,2; 109,0)	62	91,9% (82,2; 97,3)	144 (97,2; 214,5)
		Ano 3	147	61,9% (53,5; 69,8)	58,0 (39,1; 86,0)	64	53,1% (40,2; 65,7)	17,3 (10,1; 29,6)
		Ano 5	133	47,4% (38,7; 56,2)	36,5 (23,6; 56,2)	65	61,5% (48,6; 73,3)	24,3 (14,3; 41,1)
	2 doses	Após Dose 1	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3% (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		Após Dose 2	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)
		Ano 1	143	79,7% (72,2; 86,0)	112,3 (77,5; 162,8)	58	87,9% (76,7; 95,0)	143,9 (88,5; 233,8)
		Ano 3	121	68,6% (59,5; 76,7)	75,1 (48,7; 115,9)	52	61,5% (47,0; 74,7)	24,1 (13,3; 43,8)
		Ano 5	117	58,1% (48,6; 67,2)	55,8 (35,7; 87,5)	48	54,2% (39,2; 68,6)	16,8 (9,0; 31,3)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP.
[(1)] colheita de amostras sanguíneas 21 a 48 dias após a vacinação
*análise rSBA realizada em laboratórios do PHE
**análise hSBA realizada em laboratórios da GSK

No Estudo MenACWY-TT-027, os títulos rSBA e hSBA foram determinados durante um período de 10 anos em crianças inicialmente vacinadas com uma dose de Nimenrix ou MenC-CRM entre os 12 e os 23 meses de idade. A persistência dos títulos SBA foi avaliada em dois estudos com extensão: MenACWY-TT-032 (até 5 anos) e MenACWY-TT-100 (até 10 anos). O Estudo MenACWY-TT-100 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix administrada 10 anos após a primovacinação com Nimenrix ou MenC-CRM. Os resultados são apresentados na Tabela 6 (ver secção 4.4).

Tabela 6: Títulos rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix (ou MenC-CRM) em crianças com 12-23 meses de idade, persistência até 10 anos e após reforço administrado 10 anos após a primovacinação (Estudos MenACWY-TT-027/032/100)

Serogrupo meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Nimenrix	Mês 1[1]	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		Ano 4[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)
		Ano 5[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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix	Mês 1[1]	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190,0 (165; 219)
		Ano 4[2]	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		Ano 5[2]	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	62	82,3% (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(Após reforço)[3,4]	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	Vacina MenC-CRM	Mês 1[1]	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		Ano 4[2]	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		Ano 5[2]	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(Após reforço)[3,4]	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)
W-135	Nimenrix	Mês 1[1]	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		Ano 4[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)
		Ano5 [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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	62	100% (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	Mês 1[1]	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		Ano 4[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)
		Ano 5 [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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para 1 mês e 5 anos após primovacinação e na coorte PP para vacinação de reforço. Os indivíduos com uma resposta subótima ao serogrupo meningocócico C (definida como título SBA inferior ao *cut-off* predefinido do ensaio) deveriam receber uma dose adicional da vacina MenC antes do Ano 6. Estes indivíduos foram excluídos da análise nos Anos 4 e 5, mas incluídos na análise no Ano 10.

(1) Estudo MenACWY-TT-027
(2) Estudo MenACWY-TT-032
(3) Estudo MenACWY-TT-100
(4) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após a dose de reforço no Ano 10.

*análise rSBA de amostras obtidas 1 mês após a primovacinação realizada em laboratórios da GSK, e de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido.
**análise hSBA realizada em laboratórios da GSK e no Neomed, no Canadá para os tempos temporais do Estudo MenACWY-TT-100.

Persistência à resposta da vacinação de reforço

O Estudo MenACWY-TT-102 avaliou a persistência de títulos SBA até 6 anos após a administração de uma dose de reforço de Nimenrix ou MenC-CRM$_{197}$ administrada no Estudo MenACWY-TT-048 a crianças que haviam sido inicialmente vacinadas com essa vacina com idade entre 12 – 23 meses no Estudo MenACWY-TT-039. Foi administrada uma dose de reforço única 4 anos após a primovacinação. Os resultados são apresentados na Tabela 7 (ver secção 4.4).

Tabela 7: Títulos rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix (ou MenC-CRM) em crianças entre os 12-23 meses de idade, persistência após 4 anos e resposta após uma dose de reforço 4 anos após a primovacinação, e persistência até 6 anos após a vacinação de reforço (Estudos MenACWY-TT-039/048/102)

Serogrupo meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Nimenrix	Mês 1[1]	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		Ano 4[2] (Antes do reforço com Nimenrix)	212	74,5% (68,1; 80,2)	112 (80,3; 156)	187	28,9% (22,5; 35,9)	4,8 (3,9; 5,9)
		(Após reforço)[2,3]	214	100% (98,3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	99,5% (97,3; 100)	1343 (1119; 1612)
		5 anos após dose de reforço[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 anos após dose de reforço[4]	134	92,5% (86,7; 96,4)	297 (214; 413)	130	58,5% (49,5; 67,0)	14,4 (10,5; 19,7)
C	Nimenrix	Mês 1[1]	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		Ano 4[2] (Antes do reforço com 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)
		(Após reforço)[2,3]	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15831 (13626; 18394)
		5 anos após dose de reforço[4]	137	80,3% (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3% (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 anos após dose de reforço[4]	134	71,6% (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7% (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
	Vacina MenC-CRM	Mês 1[1]	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
		Ano 4[2] (Antes do reforço com 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)
		(Após reforço)[2,3]	43	100% (91,8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100% (89,4; 100)	8646 (5887; 12699)
		5 anos após dose de reforço[4]	23	78,3% (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100% (85,2; 100)	241 (139; 420)
		6 anos após dose de reforço[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)

Serogrupo meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
W-135	Nimenrix	Mês 1[1]	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		Ano 4[2] (Antes do reforço com 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)
		(Após reforço)[2,3]	215	100,% (98,3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	100% (98,1; 100)	14411 (12972; 16010)
		5 anos após dose de reforço[4]	137	88,3% (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100% (97,3; 100)	327 (276; 388)
		6 anos após dose de reforço[4]	134	85,8% (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5% (94,7; 99,8)	314 (255; 388)
Y	Nimenrix	Mês 1[1]	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		Ano 4[2] (Antes do reforço com 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)
		(Após reforço)[2,3]	215	100% (98,3; 100)	4585 (4129; 5093)	173	100,0% (97,9; 100)	6776 (5961; 7701)
		5 anos após dose de reforço[4]	137	92,7% (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8% (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 anos após dose de reforço[4]	134	94,0% (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7% (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte ATP para cada ponto temporal.

(1) Estudo MenACWY-TT-039
(2) Estudo MenACWY-TT-048
(3) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após uma dose de reforço no Ano 4.
(4) Estudo MenACWY-TT-102

*análise rSBA realizada em laboratórios da GSK de amostras obtidas 1 mês após a primovacinação e de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido
**análise de hSBA realizada em laboratórios da GSK e no Neomed, no Canadá para os tempos temporais do Estudo MenACWY-TT-102

Imunogenicidade em crianças com 2-10 anos de idade

No Estudo MenACWY-TT-081, uma dose única de Nimenrix demonstrou ser não inferior a outra vacina MenC-CRM registada, em termos de resposta à vacina para o serogrupo C [94,8% (IC 95%: 91,4; 97,1) e 95,7% (IC 95%: 89,2; 98,8) respetivamente]. Os TMGs foram inferiores no grupo de Nimenrix [2795 (IC 95%: 2393; 3263)] comparativamente os obtidos no grupo da vacina MenC-CRM [5292 (IC 95%: 3815; 7340)].

No Estudo MenACWY-TT-038, uma dose única de Nimenrix demonstrou ser não inferior à vacina ACWY-PS registada, em termos de resposta à vacina para os quatro serogrupos menngocócicos, como apresentado na Tabela 8.

Tabela 8: Títulos rSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em crianças com 2-10 anos de idade (Estudo MenACWY-TT-038)

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

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP.

[(1)] Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após a vacinação

RV: resposta à vacina definida como a proporção de indivíduos com:

- títulos rSBA ≥ 32, em indivíduos inicialmente seronegativos (isto é, títulos rSBA pré-vacinação < 8)
- aumento de pelo menos 4 vezes dos títulos rSBA desde período pré-vacinação até ao período pós-vacinação, nos indivíduos inicialmente seropositivos (isto é, títulos rSBA pré-vacinação ≥ 8)

*análise rSBA realizada em laboratórios da GSK

A persistência dos títulos SBA foi avaliada em crianças inicialmente vacinadas no estudo MenACWY-TT-081, como apresentado na Tabela 9 (ver secção 4.4).

Tabela 9: Títulos rSBA e hSBA até 44 meses após Nimenrix (ou MenC-CRM) em crianças com 2-10 anos de idade na altura da vacinação (Estudo MenACWY-TT-088)

Serogrupo Meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal (meses)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
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)
	Vacina MenC-CRM	32	69	76,8% (65,1; 86,1)	86,5 (47,3; 158)	33	90,9% (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 196)
		44	66	45,5% (33,1; 58,2)	31,0 (16,6; 58,0)	31	64,5% (45,4; 80,8)	38,8 (13,3; 113)
W-135	**Nimenrix**	32	193	77,2% (70,6; 82,9)	214 (149; 307)	86	84,9% (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101)
		44	189	68,3% (61,1; 74,8)	103 (72,5; 148)	87	80,5% (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	**Nimenrix**	32	193	81,3% (75,1; 86,6)	227 (165; 314)	91	81,3% (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119)
		44	189	62,4% (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114)	76	82,9% (72,5; 90,6)	127 (78,0; 206)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para persistência adaptada para cada ponto temporal.

*análise rSBA realizada em laboratórios do PHE no Reino Unido

**análise hSBA realizada em laboratórios da GSK

A persistência de títulos hSBA foi avaliada 1 ano após a vacinação de crianças com 6-10 anos de idade, inicialmente vacinadas no Estudo MenACWY-TT-027 (Tabela 10) (ver secção 4.4).

Tabela 10: Títulos hSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em crianças com 6-10 anos e persistência 1 ano após a vacinação (Estudos MenACWY-TT-027/028)

Serogrupo Meningocócico	Grupo vacinado com	1 mês após a primovacinação (Estudo MenACWY-TT-027)			1 ano de persistência (Estudo MenACWY-TT-028)		
		N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para persistência ao Ano 1.
A análise hSBA não foi realizada em crianças com idades entre 2 e < 6 anos (na altura da vacinação).
*análise hSBA realizada em laboratórios da GSK

Os títulos SBA foram determinados durante um período de 10 anos em crianças inicialmente vacinadas com uma dose de Nimenrix ou ACWY-PS entre os 2 e os 10 anos de idade no Estudo MenACWY-TT-027. A persistência dos títulos SBA foi avaliada em dois estudos de extensão: MenACWY-TT-032 (até 5 anos) e MenACWY-TT-100 (até 10 anos). O Estudo MenACWY-TT-100 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix administrada 10 anos após a primovacinação com Nimenrix ou ACWY-PS. Os resultados são apresentados na Tabela 11 (ver secção 4.4).

Tabela 11: Títulos rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em crianças com 2-10 anos de idade, persistência até 10 anos e após reforço administrado 10 anos após a primovacinação (Estudos MenACWY-TT-027/032/100)

Serogrupo meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Nimenrix	Mês 1[1]	225	100% (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111[5]	81,1% (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		Ano 5[2]	98	90,8% (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	74	95,9% (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100% (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
	Vacina ACWY-PS	Mês 1[1]	75	100% (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35[5]	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Ano 5[2]	13	15,4% (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100% (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	Mês 1[1]	225	100% (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107[5]	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Ano 5[2]	98	90,8% (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[3]	98	82,7% (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8% (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	74	85,1% (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8% (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(Após reforço)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100% (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
	Vacina ACWY-PS	Mês 1[1]	74	100% (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38[5]	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Ano 5[2]	13	100% (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[3]	24	79,2% (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100% (85,8; 100)	235 (122; 451)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	17	76,5% (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100,0% (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(Após reforço)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94,1 (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)

Serogrupo meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
W-135	Nimenrix	Mês 1[1]	225	100% (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107[5]	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Ano 5[2]	98	78,6% (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[3]	98	73,5% (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5% (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	74	68,9% (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0% (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(Após reforço)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100% (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	Vacina ACWY-PS	Mês 1[1]	75	100% (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35[5]	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3, 9,9)
		Ano 5[2]	13	0% (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	17	94,1% (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100% (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	Nimenrix	Mês 1[1]	225	100% (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94[5]	83,0% (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		Ano 5[2]	98	78,6% (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100% (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
	Vacina ACWY-PS	Mês 1[1]	75	100% (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32[5]	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		Ano 5[2]	13	7,7% (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/a[6]	--	--
		Ano 6[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)
		Ano 10[3] (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100% (80,5; 100)	454 (215; 960)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para cada ponto temporal. Os indivíduos com uma resposta subótima ao subgrupo meningocócico C (definido como título SBA inferior ao *cut-off* predefinido do ensaio) deveriam receber uma dose adicional da vacina MenC antes do Ano 6. Estes indivíduos foram excluídos da análise ao Ano 5, mas foram incluídos na análise aos Anos 6 e 10.

(1) Estudo MenACWY-TT-027
(2) Estudo MenACWY-TT-032
(3) Estudo MenACWY-TT-100
(4) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após a dose de reforço ao Ano 10
(5) Inclui crianças com idades entre 6 e < 11 anos. A análise hSBA não foi realizada em crianças com idades entre 2 e < 6 anos (na altura da vacinação).
(6) De acordo com o protocolo do Estudo MenACWY-TT-032, os títulos hSBA não foram medidos nesta faixa etária ao Ano 5.

*análise rSBA realizada em laboratórios da GSK em amostras obtidas 1 mês após a primovacinação de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido.

**análise hSBA realizada em laboratórios da GSK e no Neomed, no Canadá para os pontos temporais do Estudo MenACWY-TT-100.

Imunogenicidade em adolescentes com 11-17 anos de idade e em adultos ≥ 18 anos de idade

Em dois ensaios clínicos realizados em adolescentes com 11-17 anos de idade (Estudo MenACWY-TT-036) e em adultos com 18-55 anos de idade (Estudo MenACWY-TT-035), foi administrada uma dose de Nimenrix ou uma dose da vacina ACWY-PS.

Nimenrix demonstrou ser não inferior à vacina ACWY-PS em termos de resposta à vacina, como apresentado na Tabela 12.

Tabela 12: Títulos rSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em adolescentes com 11-17 anos de idade e em adultos com 18-55 anos de idade (Estudos MenACWY-TT-035/036)

Serogrupo meningocócico	Grupo vacinado com	Estudo MenACWY-TT-036 (11-17 anos)(1)			Estudo MenACWY-TT-035 (18-55 anos)(1)		
		N	RV (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Nimenrix	553	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	Vacina 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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)
	Vacina ACWY-PS	219	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

A análise de imunogenicidade foi realizada nas coortes PP.

(1) Colheita de amostras sanguíneas 1 mês após a vacinação

RV: resposta à vacina definida como a proporção de indivíduos com:

- Títulos rSBA ≥ 32 em indivíduos inicialmente seronegativos (isto é, títulos rSBA pré-vacinação < 8)
- aumento de pelo menos 4 vezes dos títulos rSBA desde o período pré-vacinação até ao período pós-vacinação, em indivíduos inicialmente seropositivos (isto é, títulos rSBA pré-vacinação ≥ 8)

*análise de rSBA realizada em laboratórios da GSK

Os títulos rSBA foram determinados durante um período de 10 anos em indivíduos inicialmente vacinados com uma dose de Nimenrix ou ACWY-PS entre os 11 e os 17 anos de idade no Estudo MenACWY-TT-036. A persistência dos títulos rSBA foi avaliada em dois estudos de extensão: MenACWY-TT-043 (até 5 anos) e MenACWY-TT-101 (até 10 anos). O Estudo MenACWY-TT-101 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix administrada 10 anos após a primovacinação com Nimenrix ou ACWY-PS. Os resultados são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13: Títulos rSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em adolescentes com 11-17 anos de idade, persistência até 10 anos e após reforço administrado 10 anos após a primovacinação (Estudos MenACWY-TT-036/043/101)

Serogrupo meningocócico	Ponto temporal	Nimenrix			Vacina ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Mês 1[1]	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	Ano 3[2]	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	Ano 5[2]	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	Ano 10[3] (Antes do reforço)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(Após reforço)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	Mês 1[1]	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	Ano 3[2]	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	Ano 5[2]	236	88,6% (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	Ano 10[3] (Antes do reforço)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(Após reforço)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391; 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Mês 1[1]	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	Ano 3[2]	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	Ano 5[2]	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	Ano 10[3] (Antes do reforço)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(Após reforço)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	Mês 1[1]	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	Ano 3[2]	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	Ano 5[2]	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	Ano 10[3] (Antes do reforço)	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(Após reforço)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

A análise da imunogenicidade foi realizada na coorte PP para cada ponto temporal.

(1) Estudo MenACWY-TT-036
(2) Estudo MenACWY-TT-043
(3) Estudo MenACWY-TT-101
(4) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após uma dose de reforço no Ano 10.

*análise de rSBA realizada em laboratórios da GSK em amostras obtidas 1 mês após a primovacinação e de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido

A persistência de hSBA foi avaliada durante um período de até 5 anos após a vacinação de adolescentes e adultos inicialmente vacinados no Estudo MenACWY-TT-052 como apresentado na Tabela 14 (ver secção 4.4).

Tabela 14: Títulos hSBA* após uma dose única de Nimenrix em adolescentes e adultos com 11-25 anos de idade e persistência até 5 anos após a vacinação (Estudos MenACWY-TT-052/059)

Serogrupo meningocócico	Ponto temporal	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Mês 1[(1)]	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
	Ano 1[(2)]	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
	Ano 5[(2)]	141	48,9% (40,4; 57,5)	8,9 (6,8;11,8)
C	Mês 1[(1)]	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
	Ano 1[(2)]	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
	Ano 5[(2)]	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,665,0; 136)
W-135	Mês 1[(1)]	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
	Ano 1[(2)]	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
	Ano 5[(2)]	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
Y	Mês 1[(1)]	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
	Ano 1[(2)]	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
	Ano 5[(2)]	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para persistência adaptada para cada ponto temporal.

(1) Estudo MenACWY-TT-052

(2) Estudo MenACWY-TT-059

*análise hSBA realizada em laboratórios da GSK

Os títulos rSBA foram determinados durante um período de 10 anos em indivíduos inicialmente vacinados com uma dose de Nimenrix ou ACWY-PS entre os 11 e os 55 anos de idade no Estudo MenACWY-TT-015. A persistência dos títulos rSBA foi avaliada em dois estudos de extensão: MenACWY-TT-020 (até 5 anos) e MenACWY-TT-099 (até 10 anos). O Estudo MenACWY-TT-099 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix administrada 10 anos após a vacinação inicial com Nimenrix ou ACWY-PS. Os resultados são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: Títulos rSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em adolescentes e adultos com 11-55 anos de idade, persistência até 10 anos e após reforço administrado 10 anos após a primovacinação (Estudos MenACWY-TT-015/020/099)

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

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para 1 mês e 5 anos após vacinação e na coorte PP para vacinação de reforço.

(1) Estudo MenACWY-TT-015
(2) Estudo MenACWY-TT-020
(3) Estudo MenACWY-TT-099
(4) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após uma dose de reforço no Ano 10.

*análise de rSBA realizada em laboratórios da GSK em amostras obtidas 1 mês após a primovacinação e de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido

Num outro Estudo (MenACWY-TT-085), foi administrada uma dose única de Nimenrix a 194 adultos libaneses com idade igual e superior a 56 anos (incluíndo 133 com 56-65 anos de idade e 61 com >65

anos). A percentagem de indivíduos com títulos rSBA (ensaios realizados em laboratórios da GSK) pré-vacinação ≥128 variou de 45% (serogrupo C) a 62% (serogrupo Y). No global, 1 mês após a vacinação, a percentagem de indivíduos vacinados com títulos rSBA ≥ 128 variou de 93% (serogrupo C) a 97% (serogrupo Y). No subgrupo com idade > 65 anos, a percentagem de indivíduos vacinados com títulos rSBA ≥ 128, 1 mês após a vacinação variou de 90% (serogrupo A) a 97% (serogrupoY).

Resposta à dose de reforço de indivíduos previamente vacinados com uma vacina meningocócica conjugada contra a *Neisseria meningitidis*

A administração de uma dose de reforço de Nimenrix a indivíduos primovacinados com uma vacina meningocócica monovalente (MenC-CRM) ou tetravalente conjugada (MenACWY-TT) foi estudada em indivíduos a partir dos 12 meses de idade. Foram observadas respostas anamnésticas robustas a antigénio(s) contidos na vacina usada na primovacinação (ver Tabelas 6, 7, 11, 13 e 15).

Resposta a Nimenrix de indivíduos previamente vacinados com uma vacina polissacárida simples contra a *Neisseria meningitidis*

No Estudo MenACWY-TT-021 realizado em indivíduos com 4,5-34 anos de idade, a imunogenicidade de uma dose de reforço de Nimenrix administrada entre 30 e 42 meses após a vacinação com a vacina ACWY-PS, foi comparada com a imunogenicidade de uma dose de Nimenrix administrada a indivíduos do mesmo grupo etário não vacinados nos 10 anos anteriores com uma vacina meningocócica. Foi observada uma resposta imunitária (títulos rSBA ≥8) para todos os quatro serogrupos meningocócicos em todos os indivíduos, independentemente do estado vacinal com uma vacina meningocócica. Os TMGs rSBA foram significativamente inferiores nos indivíduos que tinham recebido uma dose da vacina ACWY-PS, 30-42 meses antes da dose de Nimenrix. No entanto, 100% dos indivíduos alcançaram títulos rSBA ≥8 para os quatro serogrupos (A, C, W-135 e Y) (ver secção 4.4).

Crianças (2-17 anos de idade) com asplenia anatómica ou funcional

O estudo MenACWY-TT-084 comparou as respostas imunitárias a duas doses de Nimenrix administradas com um intervalo de 2 meses, entre um grupo de 43 indivíduos com 2-17 anos de idade com asplenia anatómica ou funcional, e um grupo de 43 indivíduos da mesma faixa etária com função esplénica normal. Um mês após a primeira dose da vacina e 1 mês após a segunda dose, percentagens semelhantes de indivíduos nos dois grupos apresentaram títulos rSBA ≥ 8 e ≥ 128, e títulos hSBA ≥ 4 e ≥ 8.

Imunogenicidade após duas doses de Nimenrix aos 3 e 12 meses de idade

No estudo C0921062, os lactentes receberam uma dose primária única aos 3 meses de idade seguida de uma dose de reforço aos 12 meses de idade. Uma dose primária única administrada aos 3 meses de idade induziu títulos rSBA robustos contra os quatro serogrupos meningocócicos, tal como determinado pela percentagem de participantes com títulos rSBA ≥ 8 e TMGs. Uma dose de reforço induziu respostas robustas contra todos os quatro serogrupos meningocócicos. Os resultados são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16: Títulos rSBA pré- e pós-vacinação com duas doses aos 3 e 12 meses de idade (Estudo C0921062)

Serogrupo meningocócico	Ponto temporal	rSBA*		
		N	≥ 8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Antes da Dose 1	128	0,0% (0,0; 2,8)	4,0 (4,0; 4,0)
	Após Dose 1[(1)]	124	82,3% (74,4; 88,5)	54.7 (41.1; 72.9)
	Antes do Reforço	125	33,6% (25,4; 42,6)	9,9 (7,6; 13,0)
	Após Reforço[(1)]	128	100% (97,2; 100)	1818 (1498; 2207)
C	Antes da Dose 1	128	4,7% (1,7; 9,9)	4,4 (4,0; 4,7)
	Após Dose 1[(1)]	124	91,1% (84,7; 95,5)	108 (81,3; 143)
	Antes do Reforço	125	64,8% (55,8; 73,1)	21,8 (16,1; 29,5)
	Após Reforço[(1)]	128	100% (97,2; 100)	1300 (1052; 1605)
W	Antes da Dose 1	128	0,8% (0,0; 4,3)	4,1 (3,9; 4,3)
	Após Dose 1[(1)]	124	89,5% (82,7; 94,3)	202 (150; 274)
	Antes do Reforço	125	67,2% (58,2; 75,3)	21,7 (16,3; 28,9)
	Após Reforço[(1)]	128	100% (97,2; 100)	2714 (2233; 3299)
Y	Antes da Dose 1	128	7,8% (3,8; 13,9)	5,0 (4,3; 5,8)
	Após Dose 1[(1)]	124	90,3% (83,7; 94,9)	187 (142; 248)
	Antes do Reforço	125	66,4% (57,4; 74,6)	24,5 (18,0; 33,4)
	Após Reforço[(1)]	128	100% (97,2; 100)	1667 (1394; 1994)

*análise rSBA realizada em laboratórios da *Health Security Agency* (UKHSA) no Reino Unido
[(1)]colheita de amostras sanguíneas 1 mês após a vacinação
Os dados do parâmetro de avaliação secundária de hSBA não foram incluídos uma vez que eram limitados.

Impacto de uma única dose de Nimenrix

Em 2018, os Países Baixos incluíram Nimenrix no programa nacional de vacinação num esquema de dose única em crianças com 14 meses de idade, em substituição da vacina meningocócica conjugada para o serogrupo C. Em 2018, também se iniciou uma campanha de *catch-up* com um esquema de dose única de Nimenrix em adolescentes entre os 14 e 18 anos de idade, que se tornou rotina em 2020, resultando num programa nacional de vacinação de bebés e adolescentes. No período de dois anos, a incidência de doença meningocócica causada pelos serogrupos C, W, e Y foi significativamente reduzida em 100% (IC 95%: 14, 100) em indivíduos entre os 14 e os18 anos de idade, 85% (IC 95%: 32, 97) em todas as idades elegíveis para vacinação (efeito direto) e 50% (IC 95%: 28, 65) em idades não elegíveis para receber vacinação (efeito indireto). O impacto de Nimenrix foi principalmente induzido por uma redução na doença causada pelo serogrupo W.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos revelam não existirem riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de tolerância local, toxicidade aguda, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento e estudos de fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Sacarose
Trometamol

Solvente:

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos

O frasco para injetáveis por abrir é estável durante 72 horas quando conservado a temperaturas entre 0 ºC e 2 ºC ou entre 8 ºC e 25 ºC. Após este período, Nimenrix deve ser administrado ou eliminado. Estes dados destinam-se a orientar os profissionais de saúde apenas no caso de variações temporárias de temperatura.

Após reconstituição

Após a reconstituição, a vacina deve ser administrada imediatamente. Apesar de não ser recomendado um período de espera, foi demonstrada estabilidade durante 8 horas a 30 ºC após a reconstituição. Se não administrada num período de 8 horas, não administrar a vacina.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 ºC – 8 ºC).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó em frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha de butil) e solvente num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha de butil).
Embalagens de 50.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para reconstituição da vacina com o solvente em frasco para injetáveis

Nimenrix tem de ser reconstituído através da adição de todo o conteúdo do frasco para injetáveis de solvente no frasco para injetáveis que contém o pó.
1. Retirar todo o conteúdo do frasco para injetáveis de solvente e adicionar o solvente ao frasco para injetáveis do pó.
2. A mistura deve ser bem agitada até o pó estar completamente dissolvido no solvente.

A vacina reconstituída é uma solução límpida incolor.
Antes da administração, a vacina reconstituída deve ser visualmente inspecionada para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspeto físico. Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Após a reconstituição, a vacina deve ser administrada imediatamente.

Deve ser utilizada uma nova agulha para administrar a vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/767/008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de abril de 2012
Data da última renovação: 16 de fevereiro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes das substâncias ativas de origem biológica

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 V8F8
Irlanda

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/EC, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
1 FRASCO PARA INJETÁVEIS E 1 SERINGA PRÉ-CHEIA SEM AGULHA
1 FRASCO PARA INJETÁVEIS E 1 SERINGA PRÉ-CHEIA COM 2 AGULHAS
10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS E 10 SERINGA PRÉ-CHEIA SEM AGULHA
10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS E 10 SERINGA PRÉ-CHEIA COM 20 AGULHAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimenrix pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia
Vacina meningocócica conjugada para os serogrupos A, C, W-135 e Y

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém 5 microgramas de polissacáridos dos serogrupos A, C, W-135 e Y da *Neisseria meningitidis*.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarose
Trometamol
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia

1 frasco para injetáveis: pó
1 seringa pré-cheia: solvente
1 dose (0,5 ml)

10 frascos para injetáveis: pó
10 seringas pré-cheias: solvente
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 frasco para injetáveis: pó
1 seringa pré-cheia: solvente
2 agulhas
1 dose (0,5 ml)

10 frascos para injetáveis: pó
10 seringas pré-cheias: solvente
20 agulhas
10 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular.
Agitar antes de administrar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Após a reconstituição, administrar imediatamente.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/767/001 – embalagem de 1 sem agulha
EU/1/12/767/002 – embalagem de 10 sem agulha
EU/1/12/767/003 – embalagem de 1 com 2 agulhas
EU/1/12/767/004 – embalagem de 10 com 20 agulhas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
50 FRASCOS PARA INJETÁVEIS DE PÓ E 50 FRASCOS PARA INJETÁVEIS DE SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimenrix pó e solvente para solução injetável em frasco para injetáveis.
Vacina meningocócica conjugada para os serogrupos A, C, W-135 e Y

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém 5 microgramas de polissacáridos dos serogrupos A, C, W-135 e Y da *Neisseria meningitidis*.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarose
Trometamol
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável em frascos para injetáveis

50 frascos para injetáveis: pó
50 frascos para injetáveis: solvente
50 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular.
Agitar antes de administrar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Após a reconstituição, administrar imediatamente.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/767/008 – embalagem de 50

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
SERINGA PRÉ-CHEIA COM SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Nimenrix
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
FRASCO PARA INJETÁVEIS COM SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Nimenrix
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
FRASCO PARA INJETÁVEIS COM O PÓ DE MEN ACWY CONJUGADO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pó para Nimenrix
MenACWY conjugada
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Nimenrix pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia
Vacina meningocócica conjugada para os serogrupos A, C, W-135 e Y

Leia com atenção todo este folheto antes da administração desta vacina, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada para si ou para a sua criança. Não deve dá-la a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

Este folheto informativo foi escrito considerando que o indivíduo a quem a vacina será administrada está a lê-lo, mas como a vacina pode ser administrada em adultos e crianças, pode estar a lê-lo para a sua criança.

O que contém este folheto

1. O que é Nimenrix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Nimenrix lhe ser administrado
3. Como é administrado Nimenrix
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nimenrix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Nimenrix e para que é utilizado

O que é Nimenrix e para que é utilizado
Nimenrix é uma vacina que ajuda a proteger contra as infeções causadas pela bactéria (germe) chamada de "*Neisseria meningitidis*" dos tipos A, C, W-135 e Y.
Os tipos A, C, W-135 e Y da bactéria "*Neisseria meningitidis*" podem causar doenças graves, como:
- meningite - uma infeção do tecido que delimita o cérebro e a medula espinal
- septicemia - uma infeção do sangue.

Estas infeções transmitem-se facilmente de indivíduo para indivíduo e podem causar a morte, se não forem tratadas.
Nimenrix pode ser administrado a adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir das 6 semanas de idade.

Como Nimenrix atua
Nimenrix ajuda o seu organismo a produzir a sua própria proteção (anticorpos) contra a bactéria. Estes anticorpos ajudam a proteger contra as doenças.
Nimenrix apenas pode proteger contra as infeções causadas pela bactéria "*Neisseria meningitidis*" dos tipos A, C, W-135 e Y.

2. O que precisa de saber antes de Nimenrix lhe ser administrado

Nimenrix não deve ser administrado:
- se tem alergia às substâncias ativas ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6).
  Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupções na pele com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua**. Consultar imediatamente o seu médico caso notar algum destes sinais.**

Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Nimenrix.

Advertências e precauções:
Antes da vacinação, confirme com o seu médico ou enfermeiro, se:

- tem uma infeção com temperatura elevada (acima de 38 ºC). Se isto se aplicar a si, a vacina não lhe será administrada até se sentir melhor. Uma infeção ligeira, como uma constipação não deve constituir um problema. Contudo, consulte primeiro o seu médico ou enfermeiro.
- se tem um problema de coagulação ou faz nódoas negras com facilidade.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tem a certeza), consulte o seu médico ou enfermeiro antes de Nimenrix lhe ser administrado.

Nimenrix poderá não proteger totalmente todos os indivíduos vacinados. Se tem um sistema imunitário enfraquecido (tal como, devido à infeção por VIH ou medicamentos que afetem o sistema imunitário) pode não obter um benefício completo de Nimenrix.

Podem ocorrer desmaios (principalmente em adolescentes) após ou mesmo antes de qualquer injeção com agulhas. Assim, informe o seu médico ou enfermeiro se já desmaiou, ou se a sua criança já desmaiou, com uma injeção anterior.

Outros medicamentos e Nimenrix

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo vacinas e medicamentos obtidos sem receita médica.

Nimenrix pode não funcionar tão bem, se estiver a tomar medicamentos que afetem o sistema imunitário.

Em lactentes, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com vacinas combinadas contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), incluindo vacinas DTPa combinadas com hepatite B, poliomielite inativada ou *Haemophilus influenzae* do tipo b (VHB, VIP ou Hib), tal como a vacina DTPa-VHB-VIP/Hib e com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

A partir de 1 ano de idade, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com as seguintes vacinas: vacinas contra a hepatite A (VHA) e hepatite B (VHB), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola (VASPR), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola-varicela, vacina pneumocócica polissacárida conjugada 10-valente ou vacina sem adjuvante contra a gripe sazonal.

No segundo ano de vida, Nimenrix pode também ser administrado concomitantemente com vacinas combinadas contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), incluindo vacinas DTPa combinadas com hepatite B, poliomielite inativada ou *Haemophilus influenzae* do tipo b (VHB, VIP ou Hib), tal como a vacina DTPa-VHB-VIP/Hib e com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

Em indivíduos com 9 a 25 anos de idade, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com a vacina contra o Papilomavírus Humano [tipos 16, 18] e com a vacina combinada contra o tétano, difteria e tosse convulsa acelular (doses reduzidas).

Sempre que possível, Nimenrix e uma vacina contendo toxoide tetânico, tal como a vacina DTPa-VHB-VIP/Hib, devem ser administrados concomitantemente, ou Nimenrix deve ser administrado pelo menos um mês antes da vacina contendo toxoide tetânico.

Para cada vacina deverá ser usado um local de injeção diferente.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado Nimenrix.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Nimenrix afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, não conduza ou utilize nenhuma máquina se não estiver a sentir-se bem.

Nimenrix contém sódio

Esta vacina contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, isto é, é essencialmente "isento de sódio".

3. Como é administrado Nimenrix

Como a vacina é administrada

Nimenrix será administrado por um médico ou enfermeiro.
Nimenrix é sempre administrado por uma injeção num músculo, normalmente na porção superior do braço ou na coxa.

Imuninazação primária

Lactentes com idade entre as 6 semanas e menos de 6 meses de idade
Duas injeções, administradas com um intervalo de 2 meses, por exemplo aos 2 e aos 4 meses de idade (a primeira injeção poderá ser administrada a partir das 6 semanas de idade).

Lactentes com idade igual ou superior a 6 meses, crianças, adolescentes e adultos
Uma injeção.

Doses de reforço

Lactentes com idade entre as 6 semanas e menos de 12 meses:
Uma dose de reforço aos 12 meses de idade, pelo menos 2 meses após a última dose de Nimenrix.

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 meses previamente vacinados:
Informe o seu médico se anteriormente lhe foi administrada ou à sua criança, uma injeção com outra vacina contra o meningococo diferente de Nimenrix.

O seu médico irá informá-lo(a) se e quando necessita de uma dose adicional de Nimenrix, especialmente se se encontrar, ou a sua criança se encontrar, nas seguintes situações:

- lhe tiver sido administrada a primeira dose aos 6-14 meses de idade e possam estar em risco particular de infeção causada pelos serogrupos W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*
- lhe tiver sido administrada a vacina aproximadamente há mais de um ano e possa estar em risco de infeção causada pelo serogrupo A da *Neisseria meningitidis*
- lhe tiver sido administrada a primeira dose aos 12-23 meses de idade e possam estar em risco particular de infeção causada pelos serogrupos A, C, W-135 e Y da *Neisseria meningitidis*

Será informado sobre quando deve receber, ou a sua criança deve receber a próxima dose da vacina.
Se você ou a sua criança faltarem a uma vacinação programada, é importante que remarque outra data.

Certifique-se de que você ou a sua criança completam o esquema de vacinação.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer com este medicamento:

Muito frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses de vacina):
- febre
- cansaço (fadiga)
- dor de cabeça
- sensação de sonolência
- perda de apetite
- sensação de irritabilidade
- inchaço, dor e vermelhidão no local da administração da injeção.

Frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 10 doses de vacina):
- nódoa negra (hematoma) no local da administração da injeção
- problemas de estômago e de digestão, tais como diarreia, vómitos e náuseas
- erupção na pele (lactentes).

Pouco frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 100 doses de vacina):
- erupções na pele
- urticária
- comichão
- choro
- sensação de tonturas
- músculos doridos
- dor nos braços ou pernas
- sensação de mal-estar geral
- dificuldade em dormir
- diminuição de sensibilidade, especialmente na pele
- reações no local da administração da injeção, tais como prurido, sensação de calor ou dormência ou um nódulo duro
- reação alérgica.

Raros (estes podem ocorrer até 1 em 1.000 doses de vacina):
- espasmos (convulsões) associados a temperatura elevada

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- inchaço e vermelhidão no local de injeção; isto pode afetar uma grande área do membro onde a injeção foi administrada
- gânglios linfáticos aumentados
- reação alérgica grave.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Nimenrix

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2 ºC – 8 ºC).
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não congelar.

- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Nimenrix

- As substâncias ativas são:
  - Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém:

Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo A[1]	5 microgramas
Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo C[1]	5 microgramas
Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo W-135[1]	5 microgramas
Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo Y[1]	5 microgramas
[1] conjugado com o toxoide tetânico como proteína transportadora	44 microgramas

- Os outros componentes são:
  - No pó: sacarose e trometamol
  - No solvente: cloreto de sódio (ver secção 2 Nimenrix contém sódio) e água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Nimenrix e conteúdo da embalagem

Nimenrix é um pó e um solvente para solução injetável.
Nimenrix é fornecido como um pó ou aglomerado branco num frasco para injetáveis de vidro monodose e um solvente límpido incolor numa seringa pré-cheia.
Estes têm de ser misturados antes da administração. A vacina reconstituída é uma solução límpida e incolor.
Nimenrix está disponível em embalagens de 1 ou 10 com ou sem agulhas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Fabricante responsável pela libertação do lote:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 201 100

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

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 Unlimited Company
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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Esta vacina destina-se apenas a administração por via intramuscular. Não administrar por via intravascular, intradérmica ou subcutânea.

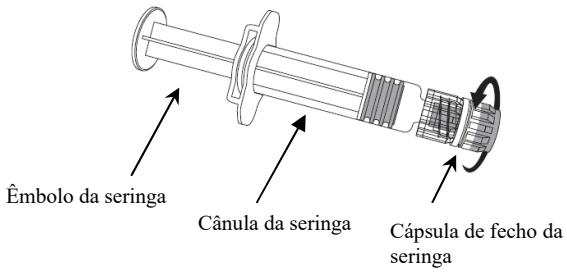
No caso de Nimenrix ser administrado concomitantemente com outras vacinas, devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes.

Nimenrix não deve ser misturado com outras vacinas.

Instruções para reconstituição da vacina com o solvente em seringa pré-cheia:

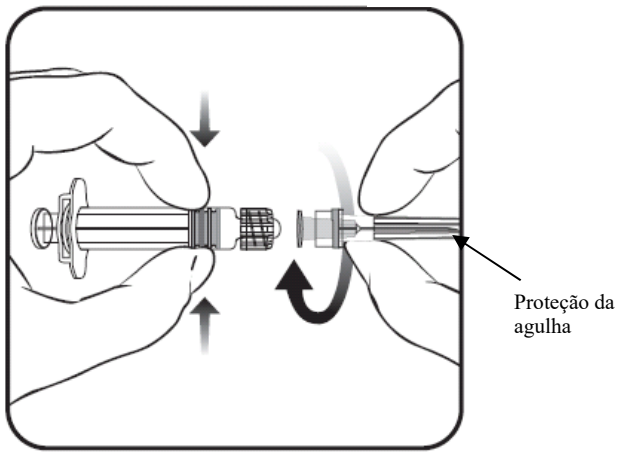
Nimenrix deve ser reconstituído através da adição de todo o conteúdo da seringa pré-cheia de solvente no frasco para injetáveis que contém o pó.
Para colocar a agulha na seringa, ver a figura. Contudo, a seringa fornecida com Nimenrix pode ser ligeiramente diferente (sem rosca) da seringa descrita na figura. Neste caso, a agulha deve ser colocada sem enroscar.

1. Segurar a **cânula** da seringa com uma mão (evitar segurar a seringa pelo êmbolo), desenroscar a cápsula de fecho da seringa, rodando-a no sentido contrário aos ponteiros do relógio.



2. Para colocar a agulha na seringa, rodar a agulha no sentido dos ponteiros do relógio na seringa até a sentir fixa (ver figura).

3. Remover a proteção da agulha, que por vezes pode estar ligeiramente presa.



4. Adicionar o solvente ao pó. Após a adição do solvente ao pó, a mistura deve ser bem agitada até o pó estar completamente dissolvido no solvente.

A vacina reconstituída é uma solução límpida incolor.
Antes da administração, a vacina reconstituída deve ser visualmente inspecionada para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspeto físico. Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Após a reconstituição, a vacina deve ser administrada imediatamente.

Deve ser utilizada uma nova agulha para administrar a vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Nimenrix pó e solvente para solução injetável em frasco para injetáveis
Vacina meningocócica conjugada para os serogrupos A, C, W-135 e Y

Leia com atenção todo este folheto antes da administração desta vacina, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada para si ou para a sua criança. Não deve dá-la a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

Este folheto informativo foi escrito considerando que o indivíduo a quem a vacina será administrada está a lê-lo, mas como a vacina pode ser administrada em adultos e crianças, pode estar a lê-lo para a sua criança.

O que contém este folheto

1. O que é Nimenrix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Nimenrix lhe ser administrado
3. Como é administrado Nimenrix
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nimenrix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Nimenrix e para que é utilizado

O que é Nimenrix e para que é utilizado

Nimenrix é uma vacina que ajuda a proteger contra as infeções causadas pela bactéria (germe) chamada de "*Neisseria meningitidis*" dos tipos A, C, W-135 e Y.
Os tipos A, C, W-135 e Y da bactéria "*Neisseria meningitidis*" podem causar doenças graves, como:
- meningite - uma infeção do tecido que delimita o cérebro e a medula espinal
- septicemia - uma infeção do sangue.

Estas infeções transmitem-se facilmente de indivíduo para indivíduo e podem causar a morte, se não forem tratadas.
Nimenrix pode ser administrado a adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir das 6 semanas de idade.

Como Nimenrix atua

Nimenrix ajuda o seu organismo a produzir a sua própria proteção (anticorpos) contra a bactéria. Estes anticorpos ajudam a proteger contra as doenças.
Nimenrix apenas pode proteger contra as infeções causadas pela bactéria "*Neisseria meningitidis*" dos tipos A, C, W-135 e Y.

2. O que precisa de saber antes de Nimenrix lhe ser administrado

Nimenrix não deve ser administrado:
- se tem alergia às substâncias ativas ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6).
  Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupções na pele com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua**. Consultar imediatamente o seu médico caso notar algum destes sinais.**

Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Nimenrix.

Advertências e precauções:
Antes da vacinação confirme com o seu médico ou enfermeiro, se:
- tem uma infeção com temperatura elevada (acima de 38 ºC). Se isto se aplicar a si, a vacina não lhe será administrada até se sentir melhor. Uma infeção ligeira, como uma constipação não deve constituir um problema. Contudo, consulte primeiro o seu médico ou enfermeiro.
- se tem um problema de coagulação ou faz nódoas negras com facilidade.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tem a certeza), consulte o seu médico ou enfermeiro antes de Nimenrix lhe ser administrado.

Nimenrix poderá não proteger totalmente todos os indivíduos vacinados. Se tem um sistema imunitário enfraquecido (tal como, devido à infeção por VIH ou medicamentos que afetem o sistema imunitário) pode não obter um benefício completo de Nimenrix.

Podem ocorrer desmaios (principalmente em adolescentes) após ou mesmo antes de qualquer injeção com agulhas. Assim, informe o seu médico ou enfermeiro se já desmaiou, ou se a sua criança já desmaiou, com uma injeção anterior.

Outros medicamentos e Nimenrix

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo vacinas e medicamentos obtidos sem receita médica.

Nimenrix pode não funcionar tão bem, se estiver a tomar medicamentos que afetem o sistema imunitário.

Em lactentes, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com vacinas combinadas contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), incluindo vacinas DTPa combinadas com hepatite B, poliomielite inativada ou *Haemophilus influenzae* do tipo b (VHB, VIP ou Hib), tal como a vacina DTPa-VHB-VIP/Hib e com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

A partir de 1 ano de idade, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com as seguintes vacinas: vacinas contra a hepatite A (VHA) e hepatite B (VHB), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola (VASPR), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola-varicela, vacina pneumocócica polissacárida conjugada 10-valente ou vacina sem adjuvante contra a gripe sazonal.

No segundo ano de vida, Nimenrix pode também ser administrado concomitantemente com vacinas combinadas contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), incluindo vacinas DTPa combinadas com hepatite B, poliomielite inativada ou *Haemophilus influenzae* do tipo b (VHB, VIP ou Hib), tal como a vacina DTPa-VHB-VIP/Hib e com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

Em indivíduos com 9 a 25 anos de idade, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com a vacina contra o Papilomavírus Humano [tipos 16, 18] e com a vacina combinada contra o tétano, difteria e tosse convulsa acelular (doses reduzidas).

Sempre que possível, Nimenrix e uma vacina contendo toxoide tetânico, tal como a vacina DTPa-VHB-VIP/Hib, devem ser administrados concomitantemente, ou Nimenrix deve ser administrado pelo menos um mês antes da vacina contendo toxoide tetânico.

Para cada vacina deverá ser usado um local de injeção diferente.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado Nimenrix.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Nimenrix afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, não conduza ou utilize nenhuma máquina se não estiver a sentir-se bem.

Nimenrix contém sódio

Esta vacina contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, isto é, é essencialmente "isento de sódio".

3. Como é administrado Nimenrix

Como a vacina é administrada

Nimenrix será administrado por um médico ou enfermeiro.
Nimenrix é sempre administrado por uma injeção num músculo, normalmente na porção superior do braço ou na coxa.

Imunização primária

Lactentes com idade entre as 6 semanas e menos de 6 meses
Duas injeções, administradas com um intervalo de 2 meses, por exemplo aos 2 e aos 4 meses de idade (a primeira injeção poderá ser administrada a partir das 6 semanas de idade).

Lactentes com idade igual ou superior a 6 meses, crianças, adolescentes e adultos
Uma injeção

Doses de reforço

Lactentes com idade entre as 6 semanas e menos de 12 meses de idade:
Uma dose de reforço aos 12 meses de idade, pelo menos, 2 meses após a última dose de Nimenrix.

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 meses previamente vacinados:
Informe o seu médico se anteriormente lhe foi administrada, ou à sua criança, uma injeção com outra vacina contra o meningococo diferente de Nimenrix.

O seu médico irá informá-lo(a) se e quando necessitar de uma dose adicional de Nimenrix, especialmente se se encontrar, ou a sua criança se encontrar, nas seguintes situações:

- lhe tiver sido administrada a primeira dose aos 6-14 meses de idade e possam estar em risco particular de infeção causada pelos serogrupos W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*
- lhe tiver sido administrada a vacina aproximadamente há mais de um ano e possa estar em risco de infeção causada pelo serogrupo A da *Neisseria meningitidis*
- lhe tiver sido administrada a primeira dose aos 12-23 meses de idade e possam estar em risco particular de infeção causada pelos serogrupos A, C, W-135 e Y da *Neisseria meningitidis*

Será informado sobre quando deve receber, ou a sua criança deve receber a próxima dose da vacina.
Se você ou a sua criança faltarem a uma vacinação programada, é importante que remarque outra data.

Certifique-se de que você ou a sua criança completam o esquema de vacinação.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer com este medicamento:

Muito frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses de vacina):
- febre
- cansaço (fadiga)
- dor de cabeça
- sensação de sonolência
- perda de apetite
- sensação de irritabilidade
- inchaço, dor e vermelhidão no local da administração da injeção.

Frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 10 doses de vacina):
- nódoa negra (hematoma) no local da administração da injeção
- problemas de estômago e de digestão, tais como diarreia, vómitos e náuseas
- erupção na pele (lactentes).

Pouco frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 100 doses de vacina):
- erupções na pele
- urticária
- comichão
- choro
- sensação de tonturas
- músculos doridos
- dor nos braços ou pernas
- sensação de mal-estar geral
- dificuldade em dormir
- diminuição de sensibilidade, especialmente na pele
- reações no local da administração da injeção, tais como prurido, sensação de calor ou dormência ou um nódulo duro
- reação alérgica.

Raros (estes podem ocorrer até 1 em 1.000 doses de vacina):
- espasmos (convulsões) associados a temperatura elevada

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- inchaço e vermelhidão no local de injeção; isto pode afetar uma grande área do membro onde a injeção foi administrada
- gânglios linfáticos aumentados
- reação alérgica grave.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Nimenrix

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2 ºC – 8 ºC).
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não congelar.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Nimenrix

- As substâncias ativas são:
  - Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém:

Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo A[1]	5 microgramas
Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo C[1]	5 microgramas
Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo W-135[1]	5 microgramas
Polissacárido da *Neisseria meningitidis* do serogrupo Y[1]	5 microgramas
[1] conjugado com o toxoide tetânico como proteína transportadora	44 microgramas

- Os outros componentes são:
  - No pó: sacarose e trometamol
  - No solvente: cloreto de sódio (ver secção 2 Nimenrix contém sódio) e água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Nimenrix e conteúdo da embalagem

Nimenrix é um pó e um solvente para solução injetável.
Nimenrix é fornecido como um pó ou aglomerado branco num frasco para injetáveis de vidro monodose e um solvente límpido incolor num frasco para injetáveis.
Estes têm de ser misturados antes da administração. A vacina reconstituída é uma solução límpida e incolor.
Nimenrix está disponível em embalagens de 50.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Fabricante responsável pela libertação do lote:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 201 100

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

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 Unlimited Company
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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Esta vacina destina-se apenas a administração por via intramuscular. Não administrar por via intravascular, intradérmica ou subcutânea.

No caso de Nimenrix ser administrado concomitantemente com outras vacinas, devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes.

Nimenrix não deve ser misturado com outras vacinas.

Instruções para reconstituição da vacina com o solvente em frasco para injetáveis:

Nimenrix tem de ser reconstituído através da adição de todo o conteúdo do frasco para injetáveis de solvente no frasco para injetáveis que contém o pó.
1. Retirar todo o conteúdo do frasco para injetáveis de solvente e adicionar o solvente ao frasco para injetáveis do pó.
2. A mistura deve ser bem agitada até o pó estar completamente dissolvido no solvente.

A vacina reconstituída é uma solução límpida incolor.
Antes da administração, a vacina reconstituída deve ser visualmente inspecionada para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspeto físico. Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.
Após a reconstituição, a vacina deve ser administrada imediatamente.

Deve ser utilizada uma nova agulha para administrar a vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.