

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nimenrix prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi cepivo proti meningokokom skupin A, C, W-135 in Y, konjugirano

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po rekonstituciji en odmerek (0,5 ml) vsebuje:

Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine A ¹	5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine C ¹	5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine W-135 ¹	5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine Y ¹	5 mikrogramov

¹konjugiran na nosilno beljakovino tetanusnega toksoida 44 mikrogramov

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Prašek ali pogača je bele barve.

Vehikel je bister in brezbarven.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Nimenrix je indicirano za aktivno imunizacijo posameznikov starejših od 6 tednov proti invazivni meningokokni bolezni, ki jo povzroča *Neisseria meningitidis* skupin A, C, W-135 in Y.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Cepivo Nimenrix je treba uporabljati v skladu z razpoložljivimi uradnimi priporočili.

Osnovna imunizacija

Dojenčki, stari od 6 tednov do manj kot 6 mesecev: uporabiti je treba 2 odmerka po 0,5 ml, med katerima morata miniti 2 meseca.

Dojenčki, stari 6 mesecev in več, otroci, mladostniki in odrasli: uporabiti je treba en 0,5-ml odmerek. Pri nekaterih posameznikih je lahko primeren dodaten osnovni odmerek cepiva Nimenrix (glejte poglavje 4.4).

Obnovitveni odmerki

Podatki o dolgotrajni prisotnosti protiteles po cepljenju s cepivom Nimenrix so na voljo za obdobje do 10 let po cepljenju (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Po končani osnovni imunizaciji pri dojenčkih, starih od 6 tednov do manj kot 12 mesecev, jim je treba pri starosti 12 mesecev dati obnovitveni odmerek, od zadnjega cepljenja s cepivom Nimenrix pa morata miniti najmanj 2 meseca (glejte poglavje 5.1).

Cepivo Nimenrix je mogoče dati kot obnovitveni odmerek pri predhodno cepljenih posameznikih, starih 12 mesecev in več, ki so prejeli osnovno cepljenje s konjugiranim ali navadnim polisaharidnim meningokoknim cepivom (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Način uporabe

Imunizacijo se sme opraviti le z intramuskularnim injiciranjem.

Pri dojenčkih je priporočeno mesto injiciranja anterolateralni predel stegna. Pri posameznikih, starejših od 1 leta, je priporočeno mesto injiciranja anterolateralni predel stegna ali deltoidna mišica (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Za navodila glede rekonstitucije cepiva pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Cepiva Nimenrix se nikakor ne sme dajati intravaskularno, intradermalno ali subkutano.

Dobra klinična praksa je, da se pred cepljenjem preuči zdravstvena anamneza (zlasti glede prejšnjih cepljenj in morebitnih neželenih učinkov) in opravi klinični pregled.

Vedno morata biti na voljo ustrezna medicinska oskrba in nadzor za primer, da se po dajanju cepiva pojavi anafilaktična reakcija, ki pa je redka.

Sočasna bolezen

Cepljenje s cepivom Nimenrix je treba odložiti pri osebah z akutno, hudo febrilno boleznijo. Blažja okužba, npr. prehlad, pa ni razlog za odložitev cepljenja.

Sinkopa

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica), zlasti pri mladostnikih, kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. To lahko spremljajo različni nevrološki znaki, npr. prehodna motnja vida, parestezije in tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Pomembno je zagotoviti ukrepe za preprečitev poškodb v primeru omedlevice.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

Previdnost pri dajanju cepiva Nimenrix je potrebna pri osebah s trombocitopenijo ali kakšno koagulacijsko motnjo, ker se jim lahko po intramuskularnem injiciranju pojavi krvavitev.

Imunska pomanjkljivost

Pričakuje se lahko, da pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje ali pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo, ustrezen imunski odziv morda ne bo dosežen.

Pri osebah s familiarnimi pomanjkanji komplementa (na primer pomanjkanja C5 ali C3) in osebah, ki prejemajo zdravljenje, ki zavira aktivacijo terminalnega komplementa (na primer ekulizumab), obstaja

povečano tveganje za invazivno bolezen, ki jo povzroča *Neisseria meningitidis* skupin A, C, W-135 in Y, tudi če po cepljenju s cepivom Nimenrix razvijejo protitelesa.

Zaščita pred meningokokno boleznijo

Cepivo Nimenrix ščiti le pred *Neisseria meningitidis* skupin A, C, W-135 in Y, ne pa pred drugimi skupinami *Neisseria meningitidis*.

Zaščitni imunski odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebah.

Vpliv predhodnega cepljenja z navadnim polisaharidnim meningokoknim cepivom

Osebe, predhodno cepljene z navadnim polisaharidnim meningokoknim cepivom, od 30 do 42 mesecev pozneje pa s cepivom Nimenrix, so imele nižje geometrične sredine titrov (GMT – *Geometric Mean Titre*), določene s preskusom baktericidnosti v serumu s kunčjim komplementom (rSBA – *rabbit complement Serum Bactericidal Assay*), kot osebe, ki v zadnjih 10 letih niso prejele nobenega cepiva proti meningokokom (glejte poglavje 5.1). Klinični pomen tega ni znan.

Vpliv predvakcinarskega protitelesa na tetanusni toksoid

Varnost in imunogenost cepiva Nimenrix so ocenili med zaporedno ali sočasno uporabo cepiva z davičnim in tetanusnim toksoidom, acelularnim cepivom proti oslovskemu kašlju, inaktiviranimi poliovirusi (1, 2 in 3), površinskim antigenom hepatitisa B in poliribozil riboza fosfatom bakterije *Haemophilus influenzae* tipa b, konjugiranim na tetanusni toksoid (DTaP-HBV-IPV/Hib), v drugem letu življenja. Z uporabo cepiva Nimenrix en mesec po cepivu DTaP-HBV-IPV/Hib so bile dosežene nižje GMT rSBA proti skupinam A, C in W-135 v primerjavi s sočasno uporabo (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen tega ni znan.

Imunski odziv pri dojenčkih, starih od 6 mesecev do manj kot 12 mesecev

V preskusu baktericidnosti v serumu s humanim komplementom (hSBA – *human complement Serum Bactericidal Assay*) je bil enkratni odmerek, ki so ga dali pri starosti 6 mesecev, povezan z nižjimi titri proti skupinam W-135 in Y v primerjavi s 3 odmerki, ki so jih dali pri starosti 2, 4 in 6 mesecev (glejte poglavje 5.1). Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Če pri dojenčku, starem od 6 mesecev do manj kot 12 mesecev, pričakujemo posebej veliko tveganje za invazivno meningokokno bolezen zaradi izpostavljenosti skupinam W-135 in/ali Y, lahko razmislimo o uporabi drugega osnovnega odmerka cepiva Nimenrix v razmiku 2 mesecev po prvem odmerku.

Imunski odzivi pri malčkih, starih od 12 do 14 mesecev

Malčki, stari od 12 do 14 mesecev, so imeli en mesec po enem odmerku cepiva Nimenrix ali en mesec po dveh odmerkih cepiva Nimenrix, danih v presledku 2 mesecev, podobne titre rSBA proti skupinam A, C, W-135 in Y.

Pri hSBA je bil enkratni odmerek povezan z nižjimi titri proti skupinam W-135 in Y v primerjavi z dvema odmerkoma, danima v presledku 2 mesecev. Proti skupinam A in C so opazili podobne odzive po enem ali dveh odmerkih (glejte poglavje 5.1). Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Če ima malček posebej veliko tveganje za invazivno meningokokno bolezen zaradi izpostavljenosti skupinam W-135 in/ali Y, se lahko razmisli o drugem odmerku cepiva v razmiku 2 mesecev po prvem odmerku. Glede upadanja protiteles proti skupini A ali C po prvem odmerku cepiva Nimenrix pri otrocih, starih od 12 do 23 mesecev, glejte Vztrajanje titrov serumskih baktericidnih protiteles, spodaj.

Vztrajanje titrov serumskih baktericidnih protiteles

Pri hSBA so po uporabi cepiva Nimenrix opazili upadanje titrov serumskih baktericidnih protiteles proti skupini A (glejte poglavje 5.1). Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Toda če pri posamezniku obstaja posebej veliko tveganje za izpostavljenost skupini A in je odmerek cepiva Nimenrix prejel pred več kot približno enim letom, se lahko razmisli o uporabi obnovitvenega odmerka.

Upadanje titrov protiteles s časom so opazili pri skupinah A, C, W-135 in Y. Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Pri posameznikih, ki so bili kot malčki cepljeni in pri katerih še vedno obstaja

veliko tveganje za izpostavljenost meningokokni bolezni, ki jo povzročajo skupine A, C, W-135 ali Y, se lahko razmisli o obnovitvenem odmerku (glejte poglavje 5.1).

Vpliv cepiva Nimenrix na koncentracijo protiteles proti tetanusu

Po cepljenju s cepivom Nimenrix so sicer opažali porast koncentracije protiteles proti tetanusnemu toksoidu (TT), vendar cepivo Nimenrix ne nadomešča imunizacije proti tetanusu.

Dajanje cepiva Nimenrix skupaj s cepivom, ki vsebuje TT, ali en mesec pred takim cepivom v drugem letu življenja ne poslabša odziva na TT in ne vpliva pomembno na varnost. Za otroke po 2. letu starosti ni podatkov.

Vsebnost natrija

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri dojenčkih lahko cepivo Nimenrix dajemo sočasno s kombiniranimi cepivi DTaP-HBV-IPV/Hib in 10-valentnim konjugiranim pnevmokoknim cepivom.

Cepivo Nimenrix lahko po dopolnjenem prvem letu dajemo sočasno z vsemi naslednjimi cepivi: s cepivi proti hepatitisu A (HAV) in hepatitisu B (HBV), cepivom proti ošpicam-mumpsu-rdečkam (MMR), cepivom proti ošpicam-mumpsu-rdečkam-noricam (MMRV), z 10-valentnim konjugiranim pnevmokoknim cepivom in cepivom proti sezonski gripi brez adjuvansa.

V drugem letu življenja lahko cepivo Nimenrix dajemo sočasno s kombiniranimi cepivi proti davici-tetanusu-oslovskemu kašlju (acelularno) (DTaP), vključno s kombinacijo cepiv DTaP in cepiv proti hepatitisu B, otroški paralizi (inaktivirano) ali *Haemophilus influenzae* tipa b (HBV, IPV ali Hib), npr. cepivom DTaP-HBV-IPV/Hib, in 13-valentnim pnevmokoknim konjugiranim cepivom.

Pri posameznikih, starih od 9 do 25 let, lahko cepivo Nimenrix dajemo sočasno z 2-valentnim rekombinantnim cepivom proti humanim papiloma virusom [tipa 16 in 18] (HPV2).

Kadar je le mogoče, je treba cepivo Nimenrix in cepivo s TT, npr. cepivo DTaP-HBV-IPV/Hib, dati hkrati, ali pa je treba cepivo Nimenrix dati vsaj en mesec pred cepivom s TT.

En mesec po sočasni uporabi z 10-valentnim konjugiranim pnevmokoknim cepivom so ugotovili nižje geometrične sredine koncentracije protiteles (GMC – *Geometric Mean antibody Concentration*) in nižje z opsonofagocitnim preskusom (OPA – *OpsonoPhagocytic Assay*) določene GMT protiteles proti enemu pnevmokoknemu serotipu (18C konjugiran na nosilno beljakovino tetanusnega toksoida). Klinični pomen tega opažanja ni znan. Sočasna uporaba ni vplivala na imunske odzive na drugih devet pnevmokoknih serotipov.

En mesec po sočasni uporabi z adsorbiranim kombiniranim cepivom s tetanusnim toksoidom, prečiščenim davičnim toksoidom in acelularnim cepivom proti oslovskemu kašlju (Tdap) so pri preskušancih, starih od 9 do 25 let, ugotovili nižje vrednosti GMC proti vsakemu od antigenov povzročitelja oslovskega kašlja (toksoid oslovskega kašlja [PT – *Pertussis Toxoid*], filamentozni hemaglutinin [FHA – *Filamentous Haemagglutinin*] in pertaktin [PRN]). Več kot 98 % preskušancev je imelo koncentracije protiteles proti PT, FHA ali PRN nad mejnimi vrednostmi preskusa. Klinični pomen teh opažanj ni znan. Sočasna uporaba ni vplivala na imunske odzive na cepivo Nimenrix ali na antigene tetanusa ali davice, ki jih vsebuje cepivo Tdap.

Če je treba cepivo Nimenrix dati sočasno s kakšnim drugim cepivom za injiciranje, je treba cepivi vedno injicirati na različni mesti.

Pričakovati je mogoče, da cepivo ne bo izzvalo ustreznega odziva pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri nosečnicah je malo izkušenj z uporabo cepiva Nimenrix.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, embrionalni/fetalni razvoj, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Cepivo Nimenrix se sme med nosečnostjo uporabiti le, če je jasno potrebno in če možne koristi odtehtajo možna tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se cepivo Nimenrix pri človeku izloča v materino mleko.

Cepivo Nimenrix se sme med obdobjem dojenja uporabiti le, če možne koristi odtehtajo možna tveganja.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost .

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivih cepiva Nimenrix na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Toda nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8 "Neželeni učinki", lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost cepiva Nimenrix, predstavljena v spodnji preglednici, temelji na zbirkah podatkov dveh kliničnih študij, kot sledi:

- Združena analiza podatkov 9621 preskušancev, ki so prejeli en odmerek cepiva Nimenrix. Med vsemi vključenimi je bilo 3079 malčkov (od 12 do 23 mesecev), 909 otrok, starih med 2 in 5 let, 990 otrok, starih med 6 in 10 let, 2317 mladostnikov (od 11 do 17 let) in 2326 odraslih (od 18 do 55 let).
- Podatki iz študije pri dojenčkih, ki so bili v času prvega odmerka stari od 6 do 12 tednov (študija MenACWY-TT-083), v kateri je vsaj en odmerek iz osnovne sheme 2 ali 3 odmerkov cepiva Nimenrix prejelo 1052 preskušancev, 1008 pa jih je prejelo obnovitveni odmerek pri približno 12 mesecih starosti.

Podatke o varnosti so ocenili tudi v ločeni študiji, v kateri je enkratni odmerek cepiva Nimenrix prejelo 274 posameznikov, starih 56 let in več.

Lokalni in splošni neželeni učinki

V starostnih skupinah od 6 do 12 tednov in od 12 do 14 mesecev, ki sta prejeli 2 odmerka cepiva Nimenrix v presledku 2 mesecev, sta bila prvi in drugi odmerek povezana s podobnimi lokalnimi in sistemskimi reakcijami.

Profil lokalnih in splošnih neželenih učinkov obnovitvenega odmerka cepiva Nimenrix, ki so ga prejeli preskušanci, stari od 12 mesecev do 30 let, po osnovnem cepljenju s cepivom Nimenrix ali drugimi

konjugiranimi ali navadnimi polisaharidnimi meningokoknimi cepivi, je bil podoben profilu lokalnih in splošnih neželenih učinkov, opaženem po osnovnem cepljenju s cepivom Nimenrix, razen gastrointestinalnih simptomov (vključno z diarejo, bruhanjem in navzeo), ki so bili pri preskušancih, starih 6 let in več, zelo pogosti.

Preglednica neželenih učinkov

Opisani neželeni učinki so navedeni po naslednjih kategorijah pogostnosti:

Zelo pogosti: ($\geq 1/10$)

Pogosti: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki: ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki: ($< 1/10\,000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali v študijah pri preskušancih, starih od 6 tednov do 55 let, ter v obdobju trženja cepiva. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri preskušancih, starih > 55 let, so bili podobni tistim, ki so jih opazili pri mlajših starostnih skupinah.

Preglednica 1: Tabelarični povzetek neželenih učinkov po organskih sistemih

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana pogostnost***	limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost***
	neznana pogostnost	anafilaksija***
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	izguba apetita
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	razdražljivost
	občasni	nespečnost jok
Bolezni živčevja	zelo pogosti	zaspanost glavobol
	občasni	hipestezija omotica
	redki	febrilna konvulzija
Bolezni prebavil	pogosti	diareja bruhanje navzea*
Bolezni kože in podkožja	občasni	srbenje urtikarija izpuščaj**
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mialgija bolečina v okončinah

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	zvišana telesna temperatura oteklina na mestu injiciranja bolečina na mestu injiciranja pordelost na mestu injiciranja utrujenost
	pogosti občasni	hematom na mestu injiciranja* splošno slabo počutje zatrldina na mestu injiciranja srbenje na mestu injiciranja toplota na mestu injiciranja anestezija na mestu injiciranja
	neznana pogostnost***	obsežna oteklina okončine na mestu injiciranja, ki včasih zajame sosednji sklep in je pogosto povezana z eritemom ali oteklina celotne okončine v katero je bilo injicirano cepivo

* pri dojenčkih sta se navzea in hematom na mestu injiciranja pojavljala s pogostnostjo "občasni"

** pri dojenčkih se je izpuščaj pojavljal s pogostnostjo "pogosti"

*** neželeni učinki, ugotovljeni v obdobju trženja cepiva

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni opisanih primerov prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti meningokokom, oznaka ATC: J07AH08

Mehanizem delovanja

Antikapsularna protitelesa proti meningokokom ščitijo pred meningokokno boleznijo z baktericidnim delovanjem preko komplemента. Cepivo Nimenrix povzroči nastanek baktericidnih protiteles proti kapsularnim polisaharidom *Neisseria meningitidis* skupin A, C, W-135 in Y, merjenih s preskusi, ki uporabljajo bodisi rSBA bodisi hSBA.

Imunogenost pri dojenčkih

V študiji MenACWY-TT-083 so jim prvi odmerek dali pri starosti od 6 do 12 tednov, drugega 2 meseca po prvem odmerku in tretji (obnovitveni) odmerek pri starosti približno 12 mesecev. Cepivo DTaP-HBV-IPV/Hib in 10-valentno pnevmokokno cepivo so dajali sočasno. Cepivo Nimenrix je povzročilo titre rSBA in hSBA proti štirim meningokoknim skupinam, kot je prikazano v preglednici 2. Odziv proti skupini C je bil neinferioren tistemu, ki sta ga izzvali odobreni cepivi MenC-CRM in MenC-TT kar zadeva odstotke s titri rSBA ≥ 8 en mesec po drugem odmerku.

Podatki iz te študije podpirajo ekstrapolacijo podatkov o imunogenosti in odmerjanju na dojenčke, stare od 12 tednov do manj kot 6 mesecev.

Preglednica 2: Titri rSBA in hSBA po 2 odmerkih cepiva Nimenrix (ali MenC-CRM ali MenC-TT), danih v presledku 2 mesecev, pri čemer so prvi odmerek dali dojenčkom, starim 6-12 tednov, in po obnovitvenem odmerku pri 12 mesecih starosti (študija MenACWY-TT-083)

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

Analizo imunogenosti so opravili na primarni kohorti ATP (ATP – *According-to-Protocol*).

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih PHE (Public Health England) v Veliki Britaniji

** analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

⁽¹⁾ odvzem krvi so opravili od 21 do 48 dni po cepljenju

V študiji MenACWY-TT-087 so dojenčki prejeli bodisi 1 osnovni odmerek pri 6 mesecih, ki mu je sledil obnovitveni odmerek pri 15-18 mesecih (DTaP-IPV/Hib in 10-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo so dali sočasno v obeh časovnih točkah cepljenja), bodisi 3 osnovne odmerke pri 2, 4 in 6 mesecih, ki jim je sledil obnovitveni odmerek pri 15-18 mesecih. Enkratni osnovni odmerek,

ki so ga dali pri starosti 6 mesecev, je izzval močne titre rSBA proti 4 meningokoknim skupinam, merjeno z odstotkom preskušancev s titri rSBA ≥ 8 , ki so bili primerljivi z odzivi po zadnjem odmerku iz osnovne sheme 3 odmerkov. Obnovitveni odmerek je izzval močne odzive proti vsem 4 meningokoknim skupinam, ki so bili primerljivi med obema skupinama odmerjanja. Rezultati so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3: Titri rSBA in hSBA po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix pri dojenčkih pri 6 mesecih starosti in pred in po obnovitvenem odmerku pri 15-18 mesecih starosti (študija MenACWY-TT-087)

Meningokoka skupina	Časovna točka	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	po 1. odmerku ⁽¹⁾	163	98,8 % (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3 % (90,9; 100)	271 (206; 355)
	pred obnovitvenim odmerkom	131	81,7 % (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2 % (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	139	99,3 % (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100 % (95,7; 100)	1416 (1140; 1758)
C	po 1. odmerku ⁽¹⁾	163	99,4 % (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100 % (94,6; 100)	523 (382; 717)
	pred obnovitvenim odmerkom	131	65,6 % (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2 % (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	139	99,3 % (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100 % (96,1; 100)	13 360 (10 953; 16 296)
W	po 1. odmerku ⁽¹⁾	163	93,9 % (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2 % (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	pred obnovitvenim odmerkom	131	77,9 % (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100 % (93,3; 100)	429 (328; 559)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	139	100 % (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100 % (93,9; 100)	9016 (7045; 11 537)
Y	po 1. odmerku ⁽¹⁾	163	98,8 % (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3 % (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	pred obnovitvenim odmerkom	131	88,5 % (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4 % (91,2; 100)	389 (292; 518)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	139	100 % (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100 % (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

Analizo imunogenosti so opravili na primarni kohorti ATP.

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih PHE v Veliki Britaniji

** analizo hSBA so opravili na inštitutu Neomed v Kanadi

⁽¹⁾ odvzem krvi so opravili 1 mesec po cepljenju

Sekundarni opazovani dogodek v študiji MenACWY-TT-087 je bila meritev titrov hSBA. Čeprav so pri obeh shemah odmerjanja ugotovili podobne odzive proti skupinam A in C, je bil enkratni osnovni odmerek pri dojenčkih, starih 6 mesecev, povezan z manjšimi titri hSBA proti skupinam W-135 in Y, merjeno z odstotkom preskušancev s titri hSBA ≥ 8 [87,2 % (95 % IZ: 74,3; 95,2) oz. 92,3 % (95 % IZ: 81,5; 97,9)], v primerjavi s 3 osnovnimi odmerki pri starosti 2, 4 in 6 mesecev [100 % (95 % IZ: 96,6; 100) oz. 100 % (95 % IZ: 97,1; 100)] (glejte poglavje 4.4). Po obnovitvenem odmerku so bili titri hSBA proti vsem 4 meningokoknim skupinam primerljivi med obema shemama odmerjanja. Rezultati so prikazani v preglednici 3.

Imunogenost pri malčkih, starih od 12 do 23 mesecev

V kliničnih študijah MenACWY-TT-039 in MenACWY-TT-040 je en odmerek cepiva Nimenrix povzročil titre SBA proti štirim meningokoknim skupinam; titri rSBA proti skupini C so bili (kar zadeva odstotke preskušancev s titri rSBA ≥ 8) primerljivi s titri proti odobrenemu cepivu MenC-CRM. Tudi v študiji MenACWY-TT-039 so hSBA merili kot sekundarni opazovani dogodek. Rezultati so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: Titri SBA* po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali MenC-CRM) pri malčkih, starih od 12 do 23 mesecev (študiji MenACWY-TT-039/040)

Meningo kokna skupina	Skupina, ki je prejemala cepivo	Študija MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾						Študija MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
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)
	cepivo 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)

Analizo imunogenosti so opravili na kohortah ATP (ATP – *According-to-Protocol*).

⁽¹⁾ odvzem krvi so opravili od 42 do 56 dni po cepljenju

⁽²⁾ odvzem krvi so opravili od 30 do 42 dni po cepljenju

* analize SBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

Dolgoročna imunogenost pri malčkih

V študiji MenACWY-TT-104 so ocenjevali imunogenost po 1 mesecu in vztrajanje odziva do 5 let po 1 ali 2 odmerkih (ki so ju dali v presledku 2 mesecev) cepiva Nimenrix pri malčkih, starih od 12 do 14 mesecev. En mesec po 1 ali 2 odmerkih je cepivo Nimenrix povzročilo titre rSBA proti vsem 4 meningokoknim skupinam, ki so bili (kar zadeva odstotke preskušancev s titri rSBA ≥ 8 in GMT) podobni. Kot sekundarni opazovani dogodek so merili titre hSBA. En mesec po prvem ali drugem odmerku je cepivo Nimenrix povzročilo titre hSBA proti skupinama W-135 in Y, ki so bili (kar zadeva odstotke preskušancev s titri hSBA ≥ 8) večji pri dveh odmerkih kot pri enem samem (glejte poglavje 4.4). Cepivo Nimenrix je povzročilo titre hSBA proti skupinama A in C, ki so bili (kar zadeva odstotke preskušancev s titri hSBA ≥ 8) pri dveh odmerkih podobni kot pri enem samem. V letu 5 so med 1 in 2 odmerkoma opazili le majhno razliko v vztrajanju protiteles (kar zadeva odstotke preskušancev s titri hSBA ≥ 8) proti vsem skupinam. V letu 5 so opazili vztrajanje protiteles proti skupinam C, W-135 in Y. Po 1 in 2 odmerkih so bili odstotki preskušancev s titri hSBA ≥ 8 proti skupini C 60,7 % oziroma 67,8 %, proti skupini W-135 58,9 % oziroma 63,6 % in proti skupini Y 61,5 % oziroma 54,2 %. Odstotek preskušancev, ki so prejeli 1 in 2 odmerka, s titri hSBA ≥ 8 proti skupini A je bil 27,9 % oziroma 17,9 %. Rezultati so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Titri rSBA in hSBA po 1 ali 2 odmerkih cepiva Nimenrix, pri čemer so prvi odmerki dali malčkom, starim od 12 do 14 mesecev, in vztrajanje do 5 let (študija MenACWY-TT-104)

Meningokokna skupina	Skupina glede na odmerke cepiva Nimenrix	Časovni okvir ⁽¹⁾	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	1 odmerek	po 1. odmerku	180	97,8 % (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9 % (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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 odmerka	po 1. odmerku	158	96,8 % (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0 % (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)
		po 2. odmerku	150	98,0 % (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0 % (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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 odmerek	po 1. odmerku	179	95,0 % (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7 % (93,1; 100)	152 (105; 220)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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 odmerka	po 1. odmerku	157	95,5 % (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7 % (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		po 2. odmerku	150	98,7 % (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100 % (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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)
W-135	1 odmerek	po 1. odmerku	180	95,0 % (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5 % (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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 odmerka	po 1. odmerku	158	94,9 % (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9 % (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		po 2. odmerku	150	100 % (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1 % (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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)

Meningokokna skupina	Skupina glede na odmerek cepiva Nimenrix	Časovni okvir ⁽¹⁾	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
Y	1 odmerek	po 1. odmerku	180	92,8 % (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	67,6 % (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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 odmerka	po 1. odmerku	157	93,6 % (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3 % (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		po 2. odmerku	150	99,3 % (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	95,3 % (86,9; 99,0)	513 (339; 775)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP.

⁽¹⁾ odvzem krvi so opravili od 21 do 48 dni po cepljenju

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih PHE

** analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

Titre rSBA in hSBA so določali v obdobju 10 let pri otrocih, ki so prejeli začetno cepljenje z 1 odmerkom cepiva Nimenrix ali MenC-CRM pri starosti od 12 do 23 mesecev v študiji MenACWY-TT-027. Vztrajanje titrov SBA so ocenili v 2 podaljšanih študijah: MenACWY-TT-032 (do 5 let) in MenACWY-TT-100 (do 10 let). V študiji MenACWY-TT-100 so ocenjevali tudi odziv na enkratni obnovitveni odmerek cepiva Nimenrix, dan 10 let po začetnem cepljenju s cepivom Nimenrix ali MenC-CRM. Rezultati so prikazani v preglednici 6 (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 6: Titri rSBA in hSBA po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali MenC-CRM) pri malčkih, starih od 12 do 23 mesecev, vztrajanje do 10 let, in po obnovitvenem odmerku, danem 10 let po začetnem cepljenju (študije MenACWY-TT-027/032/100)

Meningo kokna skupina	Skupina, ki je prejela cepivo	Časovna točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	222	100 % (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2 % (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	62	98,4 % (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100 % (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)

Meningo kokna skupina	Skupina, ki je prejemala cepivo	Časovna točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
C	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	220	100 % (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1 % (96,8; 99,9)	190 (165; 219)
		leto 4 ⁽²⁾	45	97,8 % (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8 % (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		leto 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)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom	62	82,3 % (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7 % (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	62	100 % (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100 % (93,9; 100)	33 960 (23 890; 48 274)
	cepivo MenC- CRM	mesec 1 ⁽¹⁾	68	98,5 % (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1 % (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom	16	87,5 % (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3 % (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	16	100 % (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100 % (78,2; 100)	42 559 (20 106; 90 086)
W-135	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	222	100 % (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7 % (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		leto 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)
		leto 5 ⁽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)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	62	100 % (94,2; 100)	25 911 (19 120; 35 115)	62	100 % (94,2; 100)	11 925 (8716; 16 316)
Y	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	222	100 % (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7 % (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	62	98,4 % (91,3; 100)	7661 (5263; 11 150)	61	100 % (94,1; 100)	12 154 (9661; 15 291)

Analizo imunogenosti so opravili na kohortah ATP za 1 mesec in za 5 let po cepljenju ter na kohorti ATP za obnovitveni odmerek. Preskušanci s suboptimalnim odzivom na meningokokno skupino C (opredeljenim kot titer SBA pod vnaprej opredeljeno mejno vrednostjo testa) so prejeli dodatni odmerek cepiva MenC pred letom 6. Te preskušance so izključili iz analize v letih 4 in 5, vključili pa so jih v analizo v letu 10.

(1) študija MenACWY-TT-027

(2) študija MenACWY-TT-032

(3) študija MenACWY-TT-100

(4) Odvzem krvi so opravili 1 mesec po obnovitvenem odmerku v letu 10.

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK na vzorcih, odvzetih 1 mesec po začetnem cepljenju, in v laboratorijih PHE v Veliki Britaniji za nadaljnje časovne točke odvzema vzorcev

** analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK in na inštitutu Neomed v Kanadi za časovne točke v študiji MenACWY-TT-100

Vztrajanje odziva na obnovitveni odmerek

V študijah MenACWY-TT-048 in 102 so vztrajanje titrov SBA ocenjevali do 6 let po obnovitvenem odmerku cepiva Nimenrix ali MenC-CRM₁₉₇, danega otrokom, ki so v študiji MenACWY-TT-039 prejeli začetno cepljenje z istim cepivom pri starosti od 12 do 23 mesecev. Enkratni obnovitveni odmerek so dali 4 leta po začetnem cepljenju. Rezultati so prikazani v preglednici 7 (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 7: Titri rSBA in hSBA po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali MenC-CRM) pri malčkih, starih od 12 do 23 mesecev, vztrajanje po 4 letih in odziv po obnovitvenem odmerku, danem 4 leta po začetnem cepljenju, ter vztrajanje do 6 let po obnovitvenem cepljenju (študije MenACWY-TT-039/048/102)

Meningo kokna skupina	Skupina, ki je prejela cepivo	Časovna točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	354	99,7 % (98,4; 100,0)	2205 (2008; 2422)	338	77,2 % (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		leto 4 ⁽²⁾ (pred obnovitvenim odmerkom cepiva 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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(2,3)	214	100,0 % (98,3; 100,0)	7173 (6389; 8054)	202	99,5 % (97,3; 100,0)	1343 (1119; 1612)
		5 let po obnovitvenem odmerku ⁽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 let po obnovitvenem odmerku ⁽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	mesec 1 ⁽¹⁾	354	99,7 % (98,4; 100,0)	478 (437; 522)	341	98,5 % (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		leto 4 ⁽²⁾ (pred obnovitvenim odmerkom cepiva 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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(2,3)	215	100,0 % (98,3; 100,0)	4512 (3936; 5172)	209	100,0 % (98,3; 100,0)	15 831 (13 626; 18 394)
		5 let po obnovitvenem odmerku ⁽⁴⁾	137	80,3 % (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3 % (96,0; 100,0)	337 (261; 435)
		6 let po obnovitvenem odmerku ⁽⁴⁾	134	71,6 % (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7 % (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
	cepivo MenC-CRM	mesec 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)
		leto 4 ⁽²⁾ (pred obnovitvenim odmerkom cepiva 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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(2,3)	43	100,0 % (91,8; 100,0)	3718 (2596; 5326)	33	100,0 % (89,4; 100,0)	8646 (5887; 12 699)
		5 let po obnovitvenem odmerku ⁽⁴⁾	23	78,3 % (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100,0 % (85,2; 100,0)	241 (139; 420)
		6 let po obnovitvenem odmerku ⁽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)

Meningo kokna skupina	Skupina, ki je prejela cepivo	Časovna točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
W-135	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	354	100 % (99,0; 100,0)	2682 (2453; 2932)	336	87,5 % (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		leto 4 ⁽²⁾ (pred obnovitvenim odmerkom cepiva 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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(2,3)	215	100,0 % (98,3; 100,0)	10 950 (9531; 12 579)	192	100,0 % (98,1; 100,0)	14 411 (12 972; 16 010)
		5 let po obnovitvenem odmerku ⁽⁴⁾	137	88,3 % (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100,0 % (97,3; 100,0)	327 (276; 388)
		6 let po obnovitvenem odmerku ⁽⁴⁾	134	85,8 % (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5 % (94,7; 99,8)	314 (255; 388)
Y	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	354	100 % (99,0; 100,0)	2729 (2473; 3013)	329	79,3 % (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		leto 4 ⁽²⁾ (pred obnovitvenim odmerkom cepiva 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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(2,3)	215	100,0 % (98,3; 100,0)	4585 (4129; 5093)	173	100,0 % (97,9; 100,0)	6776 (5961; 7701)
		5 let po obnovitvenem odmerku ⁽⁴⁾	137	92,7 % (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8 % (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 let po obnovitvenem odmerku ⁽⁴⁾	134	94,0 % (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7 % (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

Analizo imunogenosti so opravili na kohortah ATP za vsako časovno točko.

(1) Študija MenACWY-TT-039

(2) študija MenACWY-TT-048

(3) Odvzem krvi so opravili 1 mesec po obnovitvenem odmerku v letu 4.

(4) študija MenACWY-TT-102

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK na vzorcih, odvzetih 1 mesec po začetnem cepljenju, in v laboratorijih PHE v Veliki Britaniji za nadaljnje časovne točke odvzema vzorcev.

** analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK in na inštitutu Neomed v Kanadi za časovne točke v študiji MenACWY-TT-102

Imunogenost pri otrocih, starih od 2 do 10 let

V študiji MenACWY-TT-081 se je enkratni odmerek cepiva Nimenrix izkazal za neinferiornega drugemu odobrenemu cepivu MenC-CRM, kar zadeva odziv na skupino C [94,8 % (95 % IZ: 91,4; 97,1) in 95,7 % (95 % IZ: 89,2; 98,8) v tem zaporedju]. GMT so bile v skupini s cepivom Nimenrix nižje [2795 (95 % IZ: 2393; 3263)] kot s cepivom MenC-CRM [5292 (95 % IZ: 3815; 7340)].

V študiji MenACWY-TT-038 se je enkratni odmerek cepiva Nimenrix izkazal za neinferiornega odobrenemu cepivu ACWY-PS, kar zadeva odziv na štiri meningokokne skupine, kot je prikazano v preglednici 8).

Preglednica 8: Titri rSBA* po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali ACWY-PS) pri otrocih, starih od 2 do 10 let (študija MenACWY-TT-038)

Meningokokna skupina	Nimenrix ⁽¹⁾			cepivo ACWY-PS ⁽¹⁾		
	N	VR (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	VR (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	594	89,1 % (86,3; 91,5)	6343 (5998; 6708)	192	64,6 % (57,4; 71,3)	2283 (2023; 2577)
C	691	96,1 % (94,4; 97,4)	4813 (4342; 5335)	234	89,7 % (85,1; 93,3)	1317 (1043; 1663)
W-135	691	97,4 % (95,9; 98,4)	11 543 (10 873; 12 255)	236	82,6 % (77,2; 87,2)	2158 (1815; 2565)
Y	723	92,7 % (90,5; 94,5)	10 825 (10 233; 11 452)	240	68,8 % (62,5; 74,6)	2613 (2237; 3052)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP.

⁽¹⁾ Odvzem krvi so opravili 1 mesec po cepljenju.

VR: odziv na cepivo (*vaccine response*), opredeljen kot delež preskušancev:

- s titri rSBA ≥ 32 pri uvodoma seronegativnih preskušancih (tj. titer rSBA pred cepljenjem < 8)
- z vsaj 4-kratnim porastom titrov rSBA od pred cepljenjem do po cepljenju pri uvodoma seropozitivnih preskušancih (tj. titer rSBA pred cepljenjem ≥ 8)

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

Vztrajanje titrov SBA so ocenili pri otrocih, ki so prejeli začetno cepljenje v študiji MenACWY-TT-081, kot je prikazano v preglednici 9 (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 9: Titri rSBA in hSBA do 44 mesecev po cepljenju s cepivom Nimenrix (ali MenC-CRM) pri otrocih, v času cepljenja starih od 2 do 10 let (študija MenACWY-TT-088)

Meningo kokna skupina	Skupina, ki je prejela cepivo	Časovna točka (mesece)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
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)
	cepivo 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)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP za trajanje, prilagojeno za vsako časovno točko.

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih PHE v Veliki Britaniji

** analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

Vztrajanje titrov hSBA so ocenili 1 leto po cepljenju pri otrocih, starih od 6 do 10 let, ki so prejeli začetno cepljenje v študiji MenACWY-TT-027 (preglednica 10) (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 10: Titri hSBA* po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali ACWY-PS) pri otrocih, starih od 6 do 10 let, in vztrajanje 1 leto po cepljenju (študiji MenACWY-TT-027/028)

Meningok okna skupina	Skupina, ki je prejemala cepivo	1 mesec po cepljenju (študija MenACWY-TT-027)			1-letno trajanje (študija MenACWY-TT-028)		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
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)
	cepivo 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)
	cepivo 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)
	cepivo 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)
	cepivo 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)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP za vztrajanje 1 leto po cepljenju.

Analize hSBA niso opravili pri otrocih, starih od 2 do < 6 let (v času cepljenja).

* analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

Titre SBA so določali v obdobju 10 let pri otrocih, ki so prejeli začetno cepljenje z 1 odmerkom cepiva Nimenrix ali ACWY-PS pri starosti od 2 do 10 let v študiji MenACWY-TT-027. Vztrajanje titrov SBA so ocenili v 2 podaljšanih študijah: MenACWY-TT-032 (do 5 let) in MenACWY-TT-100 (do 10 let). V študiji MenACWY-TT-100 so ocenili tudi odziv na enkratni obnovitveni odmerek cepiva Nimenrix, dan 10 let po začetnem cepljenju s cepivom Nimenrix ali ACWY-PS. Rezultati so prikazani v preglednici 11 (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 11: Titri rSBA in hSBA po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali ACWY-PS) pri otrocih, starih od 2 do 10 let, vztrajanje do 10 let, in po obnovitvenem odmerku, danem 10 let po začetnem cepljenju (študije MenACWY-TT-027/032/100)

Meningok okna skupina	Skupina, ki je prejemala cepivo	Časovna točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111 ⁽⁵⁾	81,1 % (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		leto 5 ⁽²⁾	98	90,8 % (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		leto 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)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	74	95,9 % (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100 % (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
	cepivo ACWY-PS	mesec 1 ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35 ⁽⁵⁾	25,7 % (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		leto 5 ⁽²⁾	13	15,4 % (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		leto 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)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	17	100 % (80,5; 100)	6414 (3879; 10 608)	17	100 % (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107 ⁽⁵⁾	89,7 % (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		leto 5 ⁽²⁾	98	90,8 % (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		leto 6 ⁽³⁾	98	82,7 % (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8 % (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	74	85,1 % (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8 % (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100 % (94,9; 100)	15 544 (11 735; 20 588)
	cepivo ACWY-PS	mesec 1 ⁽¹⁾	74	100 % (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38 ⁽⁵⁾	39,5 % (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		leto 5 ⁽²⁾	13	100 % (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--

Meningok okna skupina	Skupina, ki je prejemala cepivo	Časovna točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
W-135	Nimenrix	leto 6 ⁽³⁾	24	79,2 % (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100 % (85,8; 100)	235 (122; 451)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	17	76,5 % (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100 % (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	17	100 % (80,5; 100)	15 101 (7099; 32 122)	17	94,1 % (71,3; 99,9)	44 794 (10 112; 198 440)
		mesec 1 ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	11 777 (10 666; 13 004)	107 ⁽⁵⁾	95,3 % (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		leto 5 ⁽²⁾	98	78,6 % (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		leto 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)
Y	Nimenrix	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	74	68,9 % (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0 % (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	27 944 (22 214; 35 153)	74	100 % (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	cepivo ACWY-PS	mesec 1 ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35 ⁽⁵⁾	34,3 % (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		leto 5 ⁽²⁾	13	0 % (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		leto 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)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	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)
Y	Nimenrix	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	17	94,1 % (71,3; 99,9)	10 463 (3254; 33 646)	15	100 % (78,2; 100)	200 (101; 395)
		mesec 1 ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94 ⁽⁵⁾	83,0 % (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		leto 5 ⁽²⁾	98	78,6 % (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		leto 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)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100 % (95,1; 100)	11 127 (8909; 13 898)
Y	cepivo ACWY-PS	mesec 1 ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32 ⁽⁵⁾	43,8 % (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		leto 5 ⁽²⁾	13	7,7 % (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		leto 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)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	17	100 % (80,5; 100)	6959 (3637; 13 317)	17	100 % (80,5; 100)	454 (215; 960)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP za vsako časovno točko. Preskušanci s suboptimalnim odzivom na meningokokno skupino C (opredeljenim kot titer SBA pod vnaprej opredeljeno mejno vrednostjo testa) so prejeli dodatni odmerek cepiva MenC pred letom 6. Te preskušance so izključili iz analize v letu 5, vključili pa so jih v analizo v letih 6 in 10.

- (1) študija MenACWY-TT-027
- (2) študija MenACWY-TT-032
- (3) študija MenACWY-TT-100

- (4) Odvzem krvi so opravili 1 mesec po obnovitvenem odmerku v letu 10.
- (5) Vključuje otroke, stare od 6 do < 11 let. Analize hSBA niso opravili pri otrocih, starih od 2 do < 6 let (v času cepljenja).
- (6) V skladu s protokolom študije MenACWY-TT-032 pri tej starostni skupini titrov hSBA v letu 5 niso merili.

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK na vzorcih, odvzetih 1 mesec po začetnem cepljenju, in v laboratorijih PHE v Veliki Britaniji za nadaljnje odvzeme vzorcev

** analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK in na inštitutu Neomed v Kanadi za časovne točke v študiji MenACWY-TT-100

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 11 do 17 let, in odraslih, starih ≥ 18 let

V dveh kliničnih študijah, eni opravljeni pri mladostnikih, starih od 11 do 17 let (študija MenACWY-TT-036) in drugi pri odraslih, starih od 18 do 55 let (študija MenACWY-TT-035), so preskušanci prejeli bodisi en odmerek cepiva Nimenrix bodisi en odmerek cepiva ACWY-PS.

Cepivo Nimenrix je bilo imunološko neinferiorno cepivu ACWY-PS kar zadeva odziv na cepivo, kot je prikazan v preglednici 12.

Preglednica 12: Titri rSBA* po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali ACWY-PS) pri mladostnikih (11-17 let) in odraslih (18-55 let) (študiji MenACWY-TT-035/036)

Meningokoka skupina	Skupina, ki je prejela cepivo	Študija MenACWY-TT-036 (11-17 let) ⁽¹⁾			Študija MenACWY-TT-035 (18-55 let) ⁽¹⁾		
		N	VR (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	VR (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	Nimenrix	553	85,4 % (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1 % (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	cepivo 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)	13 110 (11 939; 14 395)	849	91,5 % (89,4; 93,3)	8866 (8011; 9812)
	cepivo 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)
	cepivo 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)	14 086 (13 168; 15 069)	862	87,0 % (84,6; 89,2)	7711 (7100; 8374)
	cepivo ACWY-PS	219	78,5 % (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8 % (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP.

(1) Odvzem krvi so opravili 1 mesec po cepljenju.

VR: odziv na cepivo (*vaccine response*), opredeljen kot delež preskušancev:

- s titri rSBA ≥ 32 pri preskušancih, ki so bili na začetku seronegativni (tj. titer rSBA pred cepljenjem < 8)
- z vsaj 4-kratnim zvišanjem titrov rSBA od časa pred cepljenjem do časa po cepljenju pri preskušancih, ki so bili na začetku seropozitivni (tj. titer rSBA pred cepljenjem ≥ 8)

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

Titre rSBA so določali v obdobju 10 let pri preskušancih, ki so prejeli začetno cepljenje z 1 odmerkom cepiva Nimenrix ali ACWY-PS pri starosti od 11 do 17 let v študiji MenACWY-TT-036. Vztrajanje titrov rSBA so ocenili v 2 podaljšanih študijah: MenACWY-TT-043 (do 5 let) in MenACWY-TT-101 (do 10 let). V študiji MenACWY-TT-101 so ocenili tudi odziv na enkratni obnovitveni odmerek cepiva Nimenrix, dan 10 let po začetnem cepljenju s cepivom Nimenrix ali ACWY-PS. Rezultati so prikazani v preglednici 13.

Preglednica 13: Titri rSBA* po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali ACWY-PS) pri mladostnikih, starih od 11 do 17 let, vztrajanje do 10 let, in po obnovitvenem odmerku, danem 10 let po začetnem cepljenju (študije MenACWY-TT-036/043/101)

Meningokokna skupina	Časovna točka	Nimenrix			cepivo ACWY-PS		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	mesec 1 ⁽¹⁾	674	100 % (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6 % (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	leto 3 ⁽²⁾	449	92,9 % (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7 % (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	leto 5 ⁽²⁾	236	97,5 % (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0 % (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	162	85,2 % (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4 % (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	162	100 % (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100 % (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	mesec 1 ⁽¹⁾	673	100 % (99,5; 100)	13 110 (11 939; 14 395)	224	100 % (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	leto 3 ⁽²⁾	449	91,1 % (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0 % (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	leto 5 ⁽²⁾	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1 % (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	162	90,1 % (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4 % (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	162	100 % (97,7; 100)	8698 (7391; 10 235)	51	100 % (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	mesec 1 ⁽¹⁾	678	99,9 % (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100 % (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	leto 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)
	leto 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)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	162	71,6 % (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1 % (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	162	100 % (97,7; 100)	11 243 (9367; 13 496)	51	100 % (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	mesec 1 ⁽¹⁾	677	100 % (99,5; 100)	14 087 (13 168; 15 069)	224	100 % (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	leto 3 ⁽²⁾	449	93,1 % (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0 % (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	leto 5 ⁽²⁾	236	96,6 % (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3 % (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	162	90,7 % (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0 % (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	162	100 % (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0 % (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP za vsako časovno točko.

(1) študija MenACWY-TT-036

(2) študija MenACWY-TT-043

(3) študija MenACWY-TT-101

(4) Odvzem krvi so opravili 1 mesec po obnovitvenem odmerku v letu 10.

*analizo rSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK za vzorce, odvzete 1 mesec po začetnem cepljenju, in v laboratorijih PHE v Veliki Britaniji za nadaljnje časovne točke odvzema vzorcev.

Vztrajanje hSBA so ocenili do 5 let po cepljenju pri mladostnikih in odraslih, ki so prejeli začetno cepljenje v študiji MenACWY-TT-052, kot je prikazano v preglednici 14 (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 14: Titri hSBA* po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix pri mladostnikih in odraslih, starih od 11 do 25 let, in vztrajanje do 5 let po cepljenju (študiji MenACWY-TT-052/059)

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

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP za trajanje, prilagojeno za vsako časovno točko.

(1) študija MenACWY-TT-052

(2) študija MenACWY-TT-059

* analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

Titre rSBA so določali v obdobju 10 let pri preskušancih, ki so prejeli začetno cepljenje z 1 odmerkom cepiva Nimenrix ali ACWY-PS pri starosti od 11 do 55 let v študiji MenACWY-TT-015. Vztrajanje titrov rSBA so ocenili v 2 podaljšanih študijah: MenACWY-TT-020 (do 5 let) in MenACWY-TT-099 (do 10 let). V študiji MenACWY-TT-099 so ocenili tudi odziv na enkratni obnovitveni odmerek cepiva Nimenrix, dan 10 let po začetnem cepljenju s cepivom Nimenrix ali ACWY-PS. Rezultati so prikazani v preglednici 15.

Preglednica 15: Titri rSBA po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali ACWY-PS) pri mladostnikih in odraslih, starih od 11 do 55 let, vztrajanje do 10 let, in po obnovitvenem odmerku, danem 10 let po začetnem cepljenju (študije MenACWY-TT-015/020/099)

Meningokokna skupina	Časovna točka	Nimenrix			Cepivo ACWY-PS		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	mesec 1 ⁽¹⁾	323	100 % (98,9; 100)	4945 (4452; 5493)	112	100 % (96,8; 100)	2190 (1858; 2582)
	leto 4 ⁽²⁾	43	95,3 % (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5 % (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	leto 5 ⁽²⁾	51	84,3 % (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9 % (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	155	78,1 % (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2 % (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	4060 (3384; 4870)	52	100 % (93,2; 100)	3585 (2751; 4672)

Meningok okna skupina	Časovna točka	Nimenrix			Cepivo ACWY-PS		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
C	mesec 1 ⁽¹⁾	341	99,7 % (98,4; 100)	10 074 (8700; 11 665)	114	100 % (96,8; 100)	6546 (5048; 8488)
	leto 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)
	leto 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)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	154	90,9 % (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5 % (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	13 824 (10 840; 17 629)	52	98,1 % (89,7; 100)	3444 (1999; 5936)
W-135	mesec 1 ⁽¹⁾	340	99,7 % (98,4; 100)	8577 (7615; 9660)	114	100 % (96,8; 100)	2970 (2439; 3615)
	leto 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)
	leto 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)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	154	71,4 % (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2 % (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	23 431 (17 351; 31 641)	52	98,1 % (89,7; 100)	5793 (3586; 9357)
Y	mesec 1 ⁽¹⁾	340	100 % (98,9; 100)	10 315 (9317; 11 420)	114	100 % (96,8; 100)	4574 (3864; 5414)
	leto 4 ⁽²⁾	43	86,0 % (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	47,1 % (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	leto 5 ⁽²⁾	51	92,2 % (81,1; 97,8)	770 (439; 1351)	19	63,2 % (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	154	86,4 % (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5 % (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	8958 (7602; 10 558)	52	100 % (93,2; 100)	5138 (3528; 7482)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP za 1 mesec in za 5 let po cepljenju ter na kohorti ATP za obnovitveni odmerek.

(1) študija MenACWY-TT-015

(2) študija MenACWY-TT-020

(3) študija MenACWY-TT-099

(4) Odvzem krvi so opravili 1 mesec po obnovitvenem odmerku v letu 10.

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK na vzorcih, odvzetih 1 mesec po začetnem cepljenju, in v laboratorijih PHE v Veliki Britaniji za nadaljnje časovne točke odvzema vzorcev.

V ločeni študiji (MenACWY-TT-085) je en odmerek cepiva Nimenrix prejelo 194 odraslih Libanoncev, starih 56 let ali več (od tega jih je bilo 133 starih od 56 do 65 let in 61 starih > 65 let). Delež oseb s titri rSBA (izmerjeni v laboratorijih družbe GSK) ≥ 128 pred cepljenjem je znašal od 45 % (skupina C) do 62 % (skupina Y). Skupno je 1 mesec po cepljenju delež cepljenih oseb s titri rSBA ≥ 128 znašal od 93 % (skupina C) do 97 % (skupina Y). V podskupini, stari > 65 let, je delež cepljenih oseb s titri rSBA ≥ 128 1 mesec po cepljenju znašal od 90 % (skupina A) do 97 % (skupina Y).

Odziv na obnovitveni odmerek pri preskušancih, predhodno cepljenih s konjugiranim meningokoknim cepivom proti *Neisseria meningitidis*

Pri preskušancih, starejših od 12 mesecev, ki so predhodno prejeli osnovno cepljenje z monovalentnim

(MenC-CRM) ali tetravalentnim konjugiranim meningokoknim cepivom (MenACWY-TT), so preučevali cepljenje z obnovitvenim odmerkom cepiva Nimenrix. Opazili so močne anamnestične odzive na antigen(e) v cepivu, ki so ga uporabili za osnovno cepljenje (glejte preglednice 6, 7, 11, 13, in 15).

Odziv na cepivo Nimenrix pri preskušancih, predhodno cepljenih z navadnim polisaharidnim cepivom proti *Neisseria meningitidis*

V študiji MenACWY-TT-021 (opravljeni pri preskušancih, starih od 4,5 do 34 let) so imunogenost cepiva Nimenrix, uporabljenega od 30 do 42 mesecev po cepljenju s cepivom ACWY-PS, primerjali z imunogenostjo cepiva Nimenrix, danega enako starim preskušancem, ki v 10 letih pred tem niso prejeli nobenega cepiva proti meningokokom. Imunski odziv (titer rSBA ≥ 8) so zabeležili za vse štiri meningokokne skupine pri vseh preskušancih, ne glede na njihovo anamnezo cepiv proti meningokokom. Pri preskušancih, ki so prejeli odmerek cepiva ACWY-PS 30 do 42 mesecev pred cepivom Nimenrix, so opazili signifikantno nižje GMT rSBA, vendar pa je kljub temu 100 % preskušancev doseglo titre rSBA ≥ 8 za vse štiri meningokokne skupine (A, C, W-135, Y) (glejte poglavje 4.4).

Otroci (stari od 2 do 17 let) z anatomsko ali funkcijsko asplenijo

V študiji MenACWY-TT-084 so primerjali imunske odzive na 2 odmerka cepiva Nimenrix, ki so ju dali v presledku 2 mesecev 43 preskušancem, starim od 2 do 17 let, z anatomsko ali funkcijsko asplenijo, in 43 enako starim preskušancem z normalnim delovanjem vranice. En mesec po prvem odmerku cepiva in 1 mesec po drugem odmerku je imel v obeh skupinah podoben odstotek preskušancev titre rSBA ≥ 8 in ≥ 128 ter titre hSBA ≥ 4 in ≥ 8 .

Imunogenost po 2 odmerkih cepiva Nimenrix pri starosti 3 in 12 mesecev

V študiji C0921062 so dojenčki prejeli 1 osnovni odmerek pri starosti 3 mesecev, ki mu je sledil obnovitveni odmerek pri starosti 12 mesecev. Enkratni osnovni odmerek, ki so ga dali pri starosti 3 mesecev, je izzval močne titre rSBA proti 4 meningokoknim skupinam, merjeno z odstotkom preskušancev s titri rSBA ≥ 8 in GMT. Obnovitveni odmerek je izzval močne odzive proti vsem 4 meningokoknim skupinam. Rezultati so prikazani v preglednici 16.

Preglednica 16: Titri rSBA pred cepljenjem in po njem z 2 odmerkoma pri 3 in 12 mesecih starosti (študija C0921062)

Meningokokna skupina	Časovna točka	rSBA*		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	pred 1. odmerkom	128	0,0 % (0,0; 2,8)	4,0 (4,0; 4,0)
	po 1. odmerku ⁽¹⁾	124	82,3 % (74,4; 88,5)	54,7 (41,1; 72,9)
	pred obnovitvenim odmerkom	125	33,6 % (25,4; 42,6)	9,9 (7,6; 13,0)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	128	100 % (97,2; 100)	1818 (1498; 2207)
C	pred 1. odmerkom	128	4,7 % (1,7; 9,9)	4,4 (4,0; 4,7)
	po 1. odmerku ⁽¹⁾	124	91,1 % (84,7; 95,5)	108 (81,3; 143)
	pred obnovitvenim odmerkom	125	64,8 % (55,8; 73,1)	21,8 (16,1; 29,5)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	128	100 % (97,2; 100)	1300 (1052; 1605)

Meningokokna skupina	Časovna točka	rSBA*		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
W	pred 1. odmerkom	128	0,8 % (0,0; 4,3)	4,1 (3,9; 4,3)
	po 1. odmerku ⁽¹⁾	124	89,5 % (82,7; 94,3)	202 (150; 274)
	pred obnovitvenim odmerkom	125	67,2 % (58,2; 75,3)	21,7 (16,3; 28,9)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	128	100 % (97,2; 100)	2714 (2233; 3299)
Y	pred 1. odmerkom	128	7,8 % (3,8; 13,9)	5,0 (4,3; 5,8)
	po 1. odmerku ⁽¹⁾	124	90,3 % (83,7; 94,9)	187 (142; 248)
	pred obnovitvenim odmerkom	125	66,4 % (57,4; 74,6)	24,5 (18,0; 33,4)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	128	100 % (97,2; 100)	1667 (1394; 1994)

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih UKHSA (UK Health Security Agency) v Veliki Britaniji

⁽¹⁾ odvzem krvi so opravili 1 mesec po cepljenju

Podatki o sekundarnem opazovanem dogodku hSBA zaradi omejenih podatkov niso vključeni v preglednico.

Vpliv enkratnega odmerka cepiva Nimenrix

Leta 2018 so na Nizozemskem cepivo Nimenrix vključili v nacionalni program imunizacije v obliki enkratnega odmerka za malčke, stare 14 mesecev, kot zamenjavo za konjugirano cepivo proti meningokokom skupine C. Leta 2018 so začeli tudi dohitevalno kampanjo cepljenja z enkratnim odmerkom cepiva Nimenrix pri mladostnikih, starih od 14 do 18 let, ki je leta 2020 postala rutinska in so jo pričeli izvajati v okviru nacionalnega programa imunizacije malčkov in mladostnikov. V 2 letih se je incidenca meningokokne bolezni, ki jo povzročajo meningokoki skupin C, W in Y, pomembno zmanjšala, in sicer za 100 % (95 % IZ: 14; 100) pri posameznikih, starih od 14 do 18 let, za 85 % (95 % IZ: 32; 97) pri vseh starostih, primernih za cepljenje (neposredni učinek), in za 50 % (95 % IZ: 28; 65) pri starostih, ki niso primerne za cepljenje (posredni učinek). Vpliv cepiva Nimenrix sloni predvsem na zmanjšanju bolezni, ki jo povzročajo meningokoki skupine W.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij lokalnega prenašanja, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, razvojne/reproduktivne toksičnosti in plodnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

saharoza
trometamol

Vehikel:

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Neodprta viala je stabilna 72 ur pri shranjevanju pri temperaturi od 0 °C do 2 °C ali od 8 °C do 25 °C. Po izteku tega obdobja je treba cepivo Nimenrix uporabiti ali zavreči. Ti podatki služijo kot priporočila za zdravstvene delavce samo v primeru začasnih odstopanj temperature.

Po rekonstituciji:

Cepivo je treba uporabiti takoj po rekonstituciji. Čeprav se ne priporoča, da se cepivo uporabi kasneje, je bila dokazana stabilnost za 8 ur po rekonstituciji pri temperaturi 30 °C. Če se cepivo ne uporabi v 8 urah, ga ne uporabite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji cepiva glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v viali (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma) in vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi z zamaškom (butilna guma).

Velikost pakiranj po 1 in 10 z iglami ali brez njih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

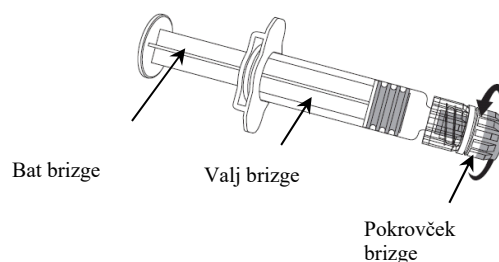
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za rekonstitucijo cepiva z vehiklom, priloženim v napolnjeni injekcijski brizgi

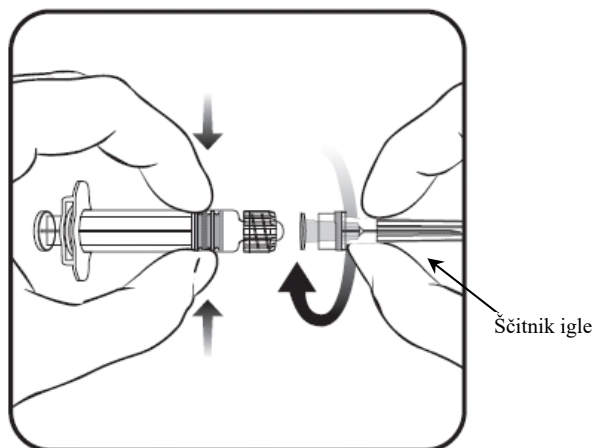
Cepivo Nimenrix je treba rekonstituirati tako, da se celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge z vehiklom doda v vialo s praškom.

Za namestitev igle na brizgo glejte spodnjo sliko. Brizga, priložena cepivu Nimenrix, je lahko nekoliko drugačna (brez navoja) kot brizga, prikazana na sliki. V tem primeru je treba iglo namestiti brez privijanja.

1. Primate **valj** brizge v eno roko (pazite, da ne boste držali bata brizge) in odvijte pokrovček brizge tako, da ga zasučete v nasprotni smeri urnega kazalca.



2. Za namestitev igle na brizgo, zasučite iglo v smeri urnega kazalca na brizgo, dokler ne začutite, da se je zaskočila (glejte sliko).
3. Odstranite ščitnik igle, ki je včasih lahko nekoliko tog.



4. Prašku dodajte vehikel. Po dodatku vehikla prašku je treba mešanico dobro pretresti, dokler se prašek povsem ne raztopi v vehiklu.

Rekonstituirano cepivo je bistra, brezbarvna raztopina.

Rekonstituirano cepivo je treba pred uporabo pregledati glede tujih delcev in/ali spremenjenega fizičnega videza. Če opazite eno ali drugo, morate cepivo zavreči.

Cepivo je treba uporabiti takoj po rekonstituciji.

Za injiciranje cepiva je treba uporabiti novo iglo.

Neuporabljen cepivo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. april 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 16. februar 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Nimenrix prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v vialah
cepivo proti meningokokom skupin A, C, W-135 in Y, konjugirano

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po rekonstituciji en odmerek (0,5 ml) vsebuje:

Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine A ¹	5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine C ¹	5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine W-135 ¹	5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine Y ¹	5 mikrogramov

¹konjugiran na nosilno beljakovino tetanusnega toksoida 44 mikrogramov

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Prašek ali pogača je bele barve.

Vehikel je bister in brezbarven.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Nimenrix je indicirano za aktivno imunizacijo posameznikov starejših od 6 tednov proti invazivni meningokokni bolezni, ki jo povzroča *Neisseria meningitidis* skupin A, C, W-135 in Y.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Cepivo Nimenrix je treba uporabljati v skladu z razpoložljivimi uradnimi priporočili.

Osnovna imunizacija

Dojenčki, stari od 6 tednov do manj kot 6 mesecev: uporabiti je treba 2 odmerka po 0,5 ml, med katerima morata miniti 2 meseca.

Dojenčki, stari 6 mesecev in več, otroci, mladostniki in odrasli: uporabiti je treba en 0,5-ml odmerek. Pri nekaterih posameznikih je lahko primeren dodaten osnovni odmerek cepiva Nimenrix (glejte poglavje 4.4).

Obnovitveni odmerki

Podatki o dolgotrajni prisotnosti protiteles po cepljenju s cepivom Nimenrix so na voljo za obdobje do 10 let po cepljenju (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Po končani osnovni imunizaciji pri dojenčkih, starih od 6 tednov do manj kot 12 mesecev, jim je treba pri starosti 12 mesecev dati obnovitveni odmerek, od zadnjega cepljenja s cepivom Nimenrix pa morata miniti najmanj 2 meseca (glejte poglavje 5.1).

Cepivo Nimenrix je mogoče dati kot obnovitveni odmerek pri predhodno cepljenih posameznikih, starih 12 mesecev in več, ki so prejeli osnovno cepljenje s konjugiranim ali navadnim polisaharidnim meningokoknim cepivom (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Način uporabe

Imunizacijo se sme opraviti le z intramuskularnim injiciranjem.

Pri dojenčkih je priporočeno mesto injiciranja anterolateralni predel stegna. Pri posameznikih, starejših od 1 leta, je priporočeno mesto injiciranja anterolateralni predel stegna ali deltoidna mišica (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Za navodila glede rekonstitucije cepiva pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Cepiva Nimenrix se nikakor ne sme dajati intravaskularno, intradermalno ali subkutano.

Dobra klinična praksa je, da se pred cepljenjem preuči zdravstvena anamneza (zlasti glede prejšnjih cepljenj in morebitnih neželenih učinkov) in opravi klinični pregled.

Vedno morata biti na voljo ustrezna medicinska oskrba in nadzor za primer, da se po dajanju cepiva pojavi anafilaktična reakcija, ki pa je redka.

Sočasna bolezen

Cepljenje s cepivom Nimenrix je treba odložiti pri osebah z akutno, hudo febrilno boleznijo. Blažja okužba, npr. prehlad, pa ni razlog za odložitev cepljenja.

Sinkopa

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica), zlasti pri mladostnikih, kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. To lahko spremljajo različni nevrološki znaki, npr. prehodna motnja vida, parestezije in tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Pomembno je zagotoviti ukrepe za preprečitev poškodb v primeru omedlevice.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

Previdnost pri dajanju cepiva Nimenrix je potrebna pri osebah s trombocitopenijo ali kakšno koagulacijsko motnjo, ker se jim lahko po intramuskularnem injiciranju pojavi krvavitev.

Imunska pomanjkljivost

Pričakuje se lahko, da pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje ali pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo, ustrezen imunski odziv morda ne bo dosežen.

Pri osebah s familiarnimi pomanjkanji komplementa (na primer pomanjkanja C5 ali C3) in osebah, ki prejemajo zdravljenje, ki zavira aktivacijo terminalnega komplementa (na primer ekulizumab), obstaja

povečano tveganje za invazivno bolezen, ki jo povzroča *Neisseria meningitidis* skupin A, C, W-135 in Y, tudi če po cepljenju s cepivom Nimenrix razvijejo protitelesa.

Zaščita pred meningokokno boleznijo

Cepivo Nimenrix ščiti le pred *Neisseria meningitidis* skupin A, C, W-135 in Y, ne pa pred drugimi skupinami *Neisseria meningitidis*.

Zaščitni imunski odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebah.

Vpliv predhodnega cepljenja z navadnim polisaharidnim meningokoknim cepivom

Osebe, predhodno cepljene z navadnim polisaharidnim meningokoknim cepivom, od 30 do 42 mesecev pozneje pa s cepivom Nimenrix, so imele nižje geometrične sredine titrov (GMT – *Geometric Mean Titre*), določene s preskusom baktericidnosti v serumu s kunčjim komplementom (rSBA - *rabbit complement Serum Bactericidal Assay*), kot osebe, ki v zadnjih 10 letih niso prejele nobenega cepiva proti meningokokom (glejte poglavje 5.1). Klinični pomen tega ni znan.

Vpliv predvakcinskega protitelesa na tetanusni toksoid

Varnost in imunogenost cepiva Nimenrix so ocenili med zaporedno ali sočasno uporabo cepiva z davičnim in tetanusnim toksoidom, acelularnim cepivom proti oslovskemu kašlju, inaktiviranimi poliovirusi (1, 2 in 3), površinskim antigenom hepatitisa B in poliribozil riboza fosfatom bakterije *Haemophilus influenzae* tipa b, konjugiranim na tetanusni toksoid (DTaP-HBV-IPV/Hib), v drugem letu življenja. Z uporabo cepiva Nimenrix en mesec po cepivu DTaP-HBV-IPV/Hib so bile dosežene nižje GMT rSBA proti skupinam A, C in W-135 v primerjavi s sočasno uporabo (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen tega ni znan.

Imunski odziv pri dojenčkih, starih od 6 mesecev do manj kot 12 mesecev

V preskusu baktericidnosti v serumu s humanim komplementom (hSBA – *human complement Serum Bactericidal Assay*) je bil enkratni odmerek, ki so ga dali pri starosti 6 mesecev, povezan z nižjimi titri proti skupinam W-135 in Y v primerjavi s 3 odmerki, ki so jih dali pri starosti 2, 4 in 6 mesecev (glejte poglavje 5.1). Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Če pri dojenčku, starem od 6 mesecev do manj kot 12 mesecev, pričakujemo posebej veliko tveganje za invazivno meningokokno bolezen zaradi izpostavljenosti skupinam W-135 in/ali Y, lahko razmislimo o uporabi drugega osnovnega odmerka cepiva Nimenrix v razmiku 2 mesecev po prvem odmerku.

Imunski odzivi pri malčkih, starih od 12 do 14 mesecev

Malčki, stari od 12 do 14 mesecev, so imeli en mesec po enem odmerku cepiva Nimenrix ali en mesec po dveh odmerkih cepiva Nimenrix, danih v presledku 2 mesecev, podobne titre rSBA proti skupinam A, C, W-135 in Y.

Pri hSBA je bil enkratni odmerek povezan z nižjimi titri proti skupinam W-135 in Y v primerjavi z dvema odmerkoma, danima v presledku 2 mesecev. Proti skupinam A in C so opazili podobne odzive po enem ali dveh odmerkih (glejte poglavje 5.1). Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Če ima malček posebej veliko tveganje za invazivno meningokokno bolezen zaradi izpostavljenosti skupinam W-135 in/ali Y, se lahko razmisli o drugem odmerku cepiva v razmiku 2 mesecev po prvem odmerku. Glede upadanja protiteles proti skupini A ali C po prvem odmerku cepiva Nimenrix pri otrocih, starih od 12 do 23 mesecev, glejte Vztrajanje titrov serumskih baktericidnih protiteles, spodaj.

Vztrajanje titrov serumskih baktericidnih protiteles

Pri hSBA so po uporabi cepiva Nimenrix opazili upadanje titrov serumskih baktericidnih protiteles proti skupini A (glejte poglavje 5.1). Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Toda če pri posamezniku obstaja posebej veliko tveganje za izpostavljenost skupini A in je odmerek cepiva Nimenrix prejel pred več kot približno enim letom, se lahko razmisli o uporabi obnovitvenega odmerka.

Upadanje titrov protiteles s časom so opazili pri skupinah A, C, W-135 in Y. Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Pri posameznikih, ki so bili kot malčki cepljeni in pri katerih še vedno obstaja

veliko tveganje za izpostavljenost meningokokni bolezni, ki jo povzročajo skupine A, C, W-135 ali Y, se lahko razmisli o obnovitvenem odmerku (glejte poglavje 5.1).

Vpliv cepiva Nimenrix na koncentracijo protiteles proti tetanusu

Po cepljenju s cepivom Nimenrix so sicer opažali porast koncentracije protiteles proti tetanusnemu toksoidu (TT), vendar cepivo Nimenrix ne nadomešča imunizacije proti tetanusu.

Dajanje cepiva Nimenrix skupaj s cepivom, ki vsebuje TT, ali en mesec pred takim cepivom v drugem letu življenja ne poslabša odziva na TT in ne vpliva pomembno na varnost. Za otroke po 2. letu starosti ni podatkov.

Vsebnost natrija

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri dojenčkih lahko cepivo Nimenrix dajemo sočasno s kombiniranimi cepivi DTaP-HBV-IPV/Hib in 10-valentnim konjugiranim pnevmokoknim cepivom.

Cepivo Nimenrix lahko po dopolnjenem prvem letu dajemo sočasno z vsemi naslednjimi cepivi: s cepivi proti hepatitisu A (HAV) in hepatitisu B (HBV), cepivom proti ošpicam-mumpsu-rdečkam (MMR), cepivom proti ošpicam-mumpsu-rdečkam-noricam (MMRV), z 10-valentnim konjugiranim pnevmokoknim cepivom in cepivom proti sezonski gripi brez adjuvansa.

V drugem letu življenja lahko cepivo Nimenrix dajemo sočasno s kombiniranimi cepivi proti davici-tetanusu-oslovskemu kašlju (acelularno) (DTaP), vključno s kombinacijo cepiv DTaP in cepiv proti hepatitisu B, otroški paralizi (inaktivirano) ali *Haemophilus influenzae* tipa b (HBV, IPV ali Hib), npr. cepivom DTaP-HBV-IPV/Hib, in 13-valentnim pnevmokoknim konjugiranim cepivom.

Pri posameznikih, starih od 9 do 25 let, lahko cepivo Nimenrix dajemo sočasno z 2-valentnim rekombinantnim cepivom proti humanim papiloma virusom [tipa 16 in 18] (HPV2).

Kadar je le mogoče, je treba cepivo Nimenrix in cepivo s TT, npr. cepivo DTaP-HBV-IPV/Hib, dati hkrati, ali pa je treba cepivo Nimenrix dati vsaj en mesec pred cepivom s TT.

En mesec po sočasni uporabi z 10-valentnim konjugiranim pnevmokoknim cepivom so ugotovili nižje geometrične sredine koncentracije protiteles (GMC – *Geometric Mean antibody Concentration*) in nižje z opsonofagocitnim preskusom (OPA – *OpsonoPhagocytic Assay*) določene GMT protiteles proti enemu pnevmokoknemu serotipu (18C konjugiran na nosilno beljakovino tetanusnega toksoida). Klinični pomen tega opažanja ni znan. Sočasna uporaba ni vplivala na imunske odzive na drugih devet pnevmokoknih serotipov.

En mesec po sočasni uporabi z adsorbiranim kombiniranim cepivom s tetanusnim toksoidom, prečiščenim davičnim toksoidom in acelularnim cepivom proti oslovskemu kašlju (Tdap) so pri preskušancih, starih od 9 do 25 let, ugotovili nižje vrednosti GMC proti vsakemu od antigenov povzročitelja oslovskega kašlja (toksoid oslovskega kašlja [PT – *Pertussis Toxoid*], filamentozni hemaglutinin [FHA – *Filamentous Haemagglutinin*] in pertaktin [PRN]). Več kot 98 % preskušancev je imelo koncentracije protiteles proti PT, FHA ali PRN nad mejnimi vrednostmi preskusa. Klinični pomen teh opažanj ni znan. Sočasna uporaba ni vplivala na imunske odzive na cepivo Nimenrix ali na antigene tetanusa ali davice, ki jih vsebuje cepivo Tdap.

Če je treba cepivo Nimenrix dati sočasno s kakšnim drugim cepivom za injiciranje, je treba cepivi vedno injicirati na različni mesti.

Pričakovati je mogoče, da cepivo ne bo izzvalo ustreznega odziva pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri nosečnicah je malo izkušenj z uporabo cepiva Nimenrix.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, embrionalni/fetalni razvoj, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Cepivo Nimenrix se sme med nosečnostjo uporabiti le, če je jasno potrebno in če možne koristi odtehtajo možna tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se cepivo Nimenrix pri človeku izloča v materino mleko.

Cepivo Nimenrix se sme med obdobjem dojenja uporabiti le, če možne koristi odtehtajo možna tveganja.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivih cepiva Nimenrix na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Toda nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8 "Neželeni učinki", lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost cepiva Nimenrix, predstavljena v spodnji preglednici, temelji na zbirkah podatkov dveh kliničnih študij, kot sledi:

- Združena analiza podatkov 9621 preskušancev, ki so prejeli en odmerek cepiva Nimenrix. Med vsemi vključenimi je bilo 3079 malčkov (od 12 do 23 mesecev), 909 otrok, starih med 2 in 5 let, 990 otrok, starih med 6 in 10 let, 2317 mladostnikov (od 11 do 17 let) in 2326 odraslih (od 18 do 55 let).
- Podatki iz študije pri dojenčkih, ki so bili v času prvega odmerka stari od 6 do 12 tednov (študija MenACWY-TT-083), v kateri je vsaj en odmerek iz osnovne sheme 2 ali 3 odmerkov cepiva Nimenrix prejelo 1052 preskušancev, 1008 pa jih je prejelo obnovitveni odmerek pri približno 12 mesecih starosti.

Podatke o varnosti so ocenili tudi v ločeni študiji, v kateri je enkratni odmerek cepiva Nimenrix prejelo 274 posameznikov, starih 56 let in več.

Lokalni in splošni neželeni učinki

V starostnih skupinah od 6 do 12 tednov in od 12 do 14 mesecev, ki sta prejeli 2 odmerka cepiva Nimenrix v presledku 2 mesecev, sta bila prvi in drugi odmerek povezana s podobnimi lokalnimi in sistemskimi reakcijami.

Profil lokalnih in splošnih neželenih učinkov obnovitvenega odmerka cepiva Nimenrix, ki so ga prejeli preskušanci, stari od 12 mesecev do 30 let, po osnovnem cepljenju s cepivom Nimenrix ali drugimi

konjugiranimi ali navadnimi polisaharidnimi meningokoknimi cepivi, je bil podoben profilu lokalnih in splošnih neželenih učinkov, opaženem po osnovnem cepljenju s cepivom Nimenrix, razen gastrointestinalnih simptomov (vključno z diarejo, bruhanjem in navzeo), ki so bili pri preskušancih, starih 6 let in več, zelo pogosti.

Preglednica neželenih učinkov

Opisani neželeni učinki so navedeni po naslednjih kategorijah pogostnosti:

Zelo pogosti: ($\geq 1/10$)

Pogosti: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki: ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki: ($< 1/10\,000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali v študijah pri preskušancih, starih od 6 tednov do 55 let, ter v obdobju trženja cepiva. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri preskušancih, starih > 55 let, so bili podobni tistim, ki so jih opazili pri mlajših starostnih skupinah.

Preglednica 1: Tabelarični povzetek neželenih učinkov po organskih sistemih

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana pogostnost***	limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost***
	neznana pogostnost	anafilaksija***
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	izguba apetita
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	razdražljivost
	občasni	nespečnost jok
Bolezni živčevja	zelo pogosti	zaspanost glavobol
	občasni	hipestezija omotica
	redki	febrilna konvulzija
Bolezni prebavil	pogosti	diareja bruhanje navzea*
Bolezni kože in podkožja	občasni	srbenje urtikarija izpuščaj**
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mialgija bolečina v okončinah

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	zvišana telesna temperatura oteklina na mestu injiciranja bolečina na mestu injiciranja pordelost na mestu injiciranja utrujenost
	pogosti občasni	hematom na mestu injiciranja* splošno slabo počutje zatrdlina na mestu injiciranja srbenje na mestu injiciranja toplota na mestu injiciranja anestezija na mestu injiciranja
	neznana pogostnost***	obsežna oteklina okončine na mestu injiciranja, ki včasih zajame sosednji sklep in je pogosto povezana z eritemom ali oteklina celotne okončine v katero je bilo injicirano cepivo

* pri dojenčkih sta se navzea in hematom na mestu injiciranja pojavljala s pogostnostjo "občasni"

** pri dojenčkih se je izpuščaj pojavljal s pogostnostjo "pogosti"

*** neželeni učinki, ugotovljeni v obdobju trženja cepiva

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni opisanih primerov prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti meningokokom, oznaka ATC: J07AH08

Mehanizem delovanja

Antikapsularna protitelesa proti meningokokom ščitijo pred meningokokno boleznijo z baktericidnim delovanjem preko komplemента. Cepivo Nimenrix povzroči nastanek baktericidnih protiteles proti kapsularnim polisaharidom *Neisseria meningitidis* skupin A, C, W-135 in Y, merjenih s preskusi, ki uporabljajo bodisi rSBA bodisi hSBA.

Imunogenost pri dojenčkih

V študiji MenACWY-TT-083 so jim prvi odmerek dali pri starosti od 6 do 12 tednov, drugega 2 meseca po prvem odmerku in tretji (obnovitveni) odmerek pri starosti približno 12 mesecev. Cepivo DTaP-HBV-IPV/Hib in 10-valentno pnevmokokno cepivo so dajali sočasno. Cepivo Nimenrix je povzročilo titre rSBA in hSBA proti štirim meningokoknim skupinam, kot je prikazano v preglednici 2. Odziv proti skupini C je bil neinferioren tistemu, ki sta ga izzvali odobreni cepivi MenC-CRM in MenC-TT kar zadeva odstotke s titri rSBA ≥ 8 en mesec po drugem odmerku.

Podatki iz te študije podpirajo ekstrapolacijo podatkov o imunogenosti in odmerjanju na dojenčke, stare od 12 tednov do manj kot 6 mesecev.

Preglednica 2: Titri rSBA in hSBA po 2 odmerkih cepiva Nimenrix (ali MenC-CRM ali MenC-TT), danih v presledku 2 mesecev, pri čemer so prvi odmerek dali dojenčkom, starim 6-12 tednov, in po obnovitvenem odmerku pri 12 mesecih starosti (študija MenACWY-TT-083)

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

Analizo imunogenosti so opravili na primarni kohorti ATP (ATP – *According-to-Protocol*).

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih PHE (Public Health England) v Veliki Britaniji

** analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

⁽¹⁾ odvzem krvi so opravili od 21 do 48 dni po cepljenju

V študiji MenACWY-TT-087 so dojenčki prejeli bodisi 1 osnovni odmerek pri 6 mesecih, ki mu je sledil obnovitveni odmerek pri 15-18 mesecih (DTaP-IPV/Hib in 10-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo so dali sočasno v obeh časovnih točkah cepljenja), bodisi 3 osnovne odmerke pri 2, 4 in 6 mesecih, ki jim je sledil obnovitveni odmerek pri 15-18 mesecih. Enkratni osnovni odmerek, ki so ga dali pri starosti 6 mesecev, je izzval močne titre rSBA proti 4 meningokoknim skupinam, merjeno z odstotkom preskušancev s titri rSBA ≥ 8, ki so bili primerljivi z odzivi po zadnjem odmerku iz osnovne sheme 3 odmerkov. Obnovitveni odmerek je izzval močne odzive proti vsem 4 meningokoknim skupinam, ki so bili primerljivi med obema skupinama odmerjanja. Rezultati so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3: Titri rSBA in hSBA po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix pri dojenčkih pri 6 mesecih starosti in pred in po obnovitvenem odmerku pri 15-18 mesecih starosti (študija MenACWY-TT-087)

Meningokoka skupina	Časovna točka	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	po 1. odmerku ⁽¹⁾	163	98,8 % (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3 % (90,9; 100)	271 (206; 355)
	pred obnovitvenim odmerkom	131	81,7 % (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2 % (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	139	99,3 % (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100 % (95,7; 100)	1416 (1140; 1758)
C	po 1. odmerku ⁽¹⁾	163	99,4 % (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100 % (94,6; 100)	523 (382; 717)
	pred obnovitvenim odmerkom	131	65,6 % (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2 % (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	139	99,3 % (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100 % (96,1; 100)	13 360 (10 953; 16 296)
W	po 1. odmerku ⁽¹⁾	163	93,9 % (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2 % (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	pred obnovitvenim odmerkom	131	77,9 % (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100 % (93,3; 100)	429 (328; 559)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	139	100 % (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100 % (93,9; 100)	9016 (7045; 11 537)
Y	po 1. odmerku ⁽¹⁾	163	98,8 % (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3 % (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	pred obnovitvenim odmerkom	131	88,5 % (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4 % (91,2; 100)	389 (292; 518)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	139	100 % (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100 % (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

Analizo imunogenosti so opravili na primarni kohorti ATP.

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih PHE v Veliki Britaniji

** analizo hSBA so opravili na inštitutu Neomed v Kanadi

⁽¹⁾ odvzem krvi so opravili 1 mesec po cepljenju

Sekundarni opazovani dogodek v študiji MenACWY-TT-087 je bila meritev titrov hSBA. Čeprav so pri obeh shemah odmerjanja ugotovili podobne odzive proti skupinama A in C, je bil enkratni osnovni odmerek pri dojenčkih, starih 6 mesecev, povezan z manjšimi titri hSBA proti skupinama W-135 in Y, merjeno z odstotkom preskušancev s titri hSBA ≥ 8 [87,2 % (95 % IZ: 74,3; 95,2) oz. 92,3 % (95 % IZ: 81,5; 97,9)], v primerjavi s 3 osnovnimi odmerki pri starosti 2, 4 in 6 mesecev [100 % (95 % IZ: 96,6; 100) oz. 100 % (95 % IZ: 97,1; 100)] (glejte poglavje 4.4). Po obnovitvenem odmerku so bili titri hSBA proti vsem 4 meningokoknim skupinam primerljivi med obema shemama odmerjanja. Rezultati so prikazani v preglednici 3.

Imunogenost pri malčkih, starih od 12 do 23 mesecev

V kliničnih študijah MenACWY-TT-039 in MenACWY-TT-040 je en odmerek cepiva Nimenrix povzročil titre SBA proti štirim meningokoknim skupinam; titri rSBA proti skupini C so bili (kar zadeva odstotke preskušancev s titri rSBA ≥ 8) primerljivi s titri proti odobrenemu cepivu MenC-

CRM. Tudi v študiji MenACWY-TT-039 so hSBA merili kot sekundarni opazovani dogodek. Rezultati so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: Titri SBA* po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali MenC-CRM) pri malčkih, starih od 12 do 23 mesecev (študiji MenACWY-TT-039/040)

Meningo kokna skupina	Skupina, ki je prejela cepivo	Študija MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾						Študija MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
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)
	cepivo 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)

Analizo imunogenosti so opravili na kohortah ATP (ATP – *According-to-Protocol*).

⁽¹⁾ odvzem krvi so opravili od 42 do 56 dni po cepljenju

⁽²⁾ odvzem krvi so opravili od 30 do 42 dni po cepljenju

* analize SBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

Dolgoročna imunogenost pri malčkih

V študiji MenACWY-TT-104 so ocenjevali imunogenost po 1 mesecu in vztrajanje odziva do 5 let po 1 ali 2 odmerkih (ki so ju dali v presledku 2 mesecev) cepiva Nimenrix pri malčkih, starih od 12 do 14 mesecev. En mesec po 1 ali 2 odmerkih je cepivo Nimenrix povzročilo titre rSBA proti vsem 4 meningokoknim skupinam, ki so bili (kar zadeva odstotke preskušancev s titri rSBA ≥ 8 in GMT) podobni. Kot sekundarni opazovani dogodek so merili titre hSBA. En mesec po prvem ali drugem odmerku je cepivo Nimenrix povzročilo titre hSBA proti skupinama W-135 in Y, ki so bili (kar zadeva odstotke preskušancev s titri hSBA ≥ 8) večji pri dveh odmerkih kot pri enem samem (glejte poglavje 4.4). Cepivo Nimenrix je povzročilo titre hSBA proti skupinama A in C, ki so bili (kar zadeva odstotke preskušancev s titri hSBA ≥ 8) pri dveh odmerkih podobni kot pri enem samem. V letu 5 so med 1 in 2 odmerkoma opazili le majhno razliko v vztrajanju protiteles (kar zadeva odstotke preskušancev s titri hSBA ≥ 8) proti vsem skupinam. V letu 5 so opazili vztrajanje protiteles proti skupinam C, W-135 in Y. Po 1 in 2 odmerkih so bili odstotki preskušancev s titri hSBA ≥ 8 proti skupini C 60,7 % oziroma 67,8 %, proti skupini W-135 58,9 % oziroma 63,6 % in proti skupini Y 61,5 % oziroma 54,2 %. Odstotek preskušancev, ki so prejeli 1 in 2 odmerka, s titri hSBA ≥ 8 proti skupini A je bil 27,9 % oziroma 17,9 %. Rezultati so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Titri rSBA in hSBA po 1 ali 2 odmerkih cepiva Nimenrix, pri čemer so prvi odmerki dali malčkom, starim od 12 do 14 mesecev, in vztrajanje do 5 let (študija MenACWY-TT-104)

Meningokokna skupina	Skupina glede na odmerke cepiva Nimenrix	Časovni okvir ⁽¹⁾	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	1 odmerek	po 1. odmerku	180	97,8 % (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9 % (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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 odmerka	po 1. odmerku	158	96,8 % (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0 % (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)
		po 2. odmerku	150	98,0 % (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0 % (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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 odmerek	po 1. odmerku	179	95,0 % (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7 % (93,1; 100)	152 (105; 220)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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 odmerka	po 1. odmerku	157	95,5 % (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7 % (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		po 2. odmerku	150	98,7 % (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100 % (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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)
W-135	1 odmerek	po 1. odmerku	180	95,0 % (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5 % (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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 odmerka	po 1. odmerku	158	94,9 % (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9 % (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		po 2. odmerku	150	100 % (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1 % (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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)

Meningokokna skupina	Skupina glede na odmerek cepiva Nimenrix	Časovni okvir ⁽¹⁾	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
Y	1 odmerek	po 1. odmerku	180	92,8 % (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	67,6 % (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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 odmerka	po 1. odmerku	157	93,6 % (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3 % (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		po 2. odmerku	150	99,3 % (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	95,3 % (86,9; 99,0)	513 (339; 775)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 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)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP.

⁽¹⁾ odvzem krvi so opravili od 21 do 48 dni po cepljenju

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih PHE

** analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

Titre rSBA in hSBA so določali v obdobju 10 let pri otrocih, ki so prejeli začetno cepljenje z 1 odmerkom cepiva Nimenrix ali MenC-CRM pri starosti od 12 do 23 mesecev v študiji MenACWY-TT-027. Vztrajanje titrov SBA so ocenili v 2 podaljšanih študijah: MenACWY-TT-032 (do 5 let) in MenACWY-TT-100 (do 10 let). V študiji MenACWY-TT-100 so ocenjevali tudi odziv na enkratni obnovitveni odmerek cepiva Nimenrix, dan 10 let po začetnem cepljenju s cepivom Nimenrix ali MenC-CRM. Rezultati so prikazani v preglednici 6 (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 6: Titri rSBA in hSBA po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali MenC-CRM) pri malčkih, starih od 12 do 23 mesecev, vztrajanje do 10 let, in po obnovitvenem odmerku, danem 10 let po začetnem cepljenju (študije MenACWY-TT-027/032/100)

Meningo kokna skupina	Skupina, ki je prejela cepivo	Časovna točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	222	100 % (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2 % (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		leto 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)
		leto 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)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	62	98,4 % (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100 % (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)

Meningo kokna skupina	Skupina, ki je prejemala cepivo	Časovna točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
C	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	220	100 % (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1 % (96,8; 99,9)	190 (165; 219)
		let 4 ⁽²⁾	45	97,8 % (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8 % (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		let 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)
		let 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	62	82,3 % (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7 % (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	62	100 % (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100 % (93,9; 100)	33 960 (23 890; 48 274)
	cepivo MenC- CRM	mesec 1 ⁽¹⁾	68	98,5 % (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1 % (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		let 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)
		let 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)
		let 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	16	87,5 % (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3 % (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	16	100 % (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100 % (78,2; 100)	42 559 (20 106; 90 086)
W-135	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	222	100 % (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7 % (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		let 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)
		let 5 ⁽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)
		let 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	62	100 % (94,2; 100)	25 911 (19 120; 35 115)	62	100 % (94,2; 100)	11 925 (8716; 16 316)
Y	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	222	100 % (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7 % (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		let 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)
		let 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)
		let 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	62	98,4 % (91,3; 100)	7661 (5263; 11 150)	61	100 % (94,1; 100)	12 154 (9661; 15 291)

Analizo imunogenosti so opravili na kohortah ATP za 1 mesec in za 5 let po cepljenju ter na kohorti ATP za obnovitveni odmerek. Preskušanci s suboptimalnim odzivom na meningokokno skupino C (opredeljenim kot titer SBA pod vnaprej opredeljeno mejno vrednostjo testa) so prejeli dodatni odmerek cepiva MenC pred letom 6. Te preskušance so izključili iz analize v letih 4 in 5, vključili pa so jih v analizo v letu 10.

(1) študija MenACWY-TT-027

(2) študija MenACWY-TT-032

(3) študija MenACWY-TT-100

(4) Odvzem krvi so opravili 1 mesec po obnovitvenem odmerku v letu 10.

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK na vzorcih, odvzetih 1 mesec po začetnem cepljenju, in v laboratorijih PHE v Veliki Britaniji za nadaljnje časovne točke odvzema vzorcev

** analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK in na inštitutu Neomed v Kanadi za časovne točke v študiji MenACWY-TT-100

Vztrajanje odziva na obnovitveni odmerek

V študijah MenACWY-TT-048 in 102 so vztrajanje titrov SBA ocenjevali do 6 let po obnovitvenem odmerku cepiva Nimenrix ali MenC-CRM₁₉₇, danega otrokom, ki so v študiji MenACWY-TT-039 prejeli začetno cepljenje z istim cepivom pri starosti od 12 do 23 mesecev. Enkratni obnovitveni odmerek so dali 4 leta po začetnem cepljenju. Rezultati so prikazani v preglednici 7 (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 7: Titri rSBA in hSBA po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali MenC-CRM) pri malčkih, starih od 12 do 23 mesecev, vztrajanje po 4 letih in odziv po obnovitvenem odmerku, danem 4 leta po začetnem cepljenju, ter vztrajanje do 6 let po obnovitvenem cepljenju (študije MenACWY-TT-039/048/102)

Meningo kokna skupina	Skupina, ki je prejemala cepivo	Časovna točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	354	99,7 % (98,4; 100,0)	2205 (2008; 2422)	338	77,2 % (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		leto 4 ⁽²⁾ (pred obnovitvenim odmerkom cepiva 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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(2,3)	214	100,0 % (98,3; 100,0)	7173 (6389; 8054)	202	99,5 % (97,3; 100,0)	1343 (1119; 1612)
		5 let po obnovitvenem odmerku ⁽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 let po obnovitvenem odmerku ⁽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	mesec 1 ⁽¹⁾	354	99,7 % (98,4; 100,0)	478 (437; 522)	341	98,5 % (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		leto 4 ⁽²⁾ (pred obnovitvenim odmerkom cepiva 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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(2,3)	215	100,0 % (98,3; 100,0)	4512 (3936; 5172)	209	100,0 % (98,3; 100,0)	15 831 (13 626; 18 394)
		5 let po obnovitvenem odmerku ⁽⁴⁾	137	80,3 % (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3 % (96,0; 100,0)	337 (261; 435)
		6 let po obnovitvenem odmerku ⁽⁴⁾	134	71,6 % (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7 % (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
	cepivo MenC- CRM	mesec 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)
		leto 4 ⁽²⁾ (pred obnovitvenim odmerkom cepiva 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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(2,3)	43	100,0 % (91,8; 100,0)	3718 (2596; 5326)	33	100,0 % (89,4; 100,0)	8646 (5887; 12 699)
		5 let po obnovitvenem odmerku ⁽⁴⁾	23	78,3 % (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100,0 % (85,2; 100,0)	241 (139; 420)
		6 let po obnovitvenem odmerku ⁽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)

Meningo kokna skupina	Skupina, ki je prejemala cepivo	Časovna točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
W-135	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	354	100 % (99,0; 100,0)	2682 (2453; 2932)	336	87,5 % (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		leto 4 ⁽²⁾ (pred obnovitvenim odmerkom cepiva 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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(2,3)	215	100,0 % (98,3; 100,0)	10 950 (9531; 12 579)	192	100,0 % (98,1; 100,0)	14 411 (12 972; 16 010)
		5 let po obnovitvenem odmerku ⁽⁴⁾	137	88,3 % (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100,0 % (97,3; 100,0)	327 (276; 388)
		6 let po obnovitvenem odmerku ⁽⁴⁾	134	85,8 % (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5 % (94,7; 99,8)	314 (255; 388)
Y	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	354	100 % (99,0; 100,0)	2729 (2473; 3013)	329	79,3 % (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		leto 4 ⁽²⁾ (pred obnovitvenim odmerkom cepiva 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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(2,3)	215	100,0 % (98,3; 100,0)	4585 (4129; 5093)	173	100,0 % (97,9; 100,0)	6776 (5961; 7701)
		5 let po obnovitvenem odmerku ⁽⁴⁾	137	92,7 % (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8 % (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 let po obnovitvenem odmerku ⁽⁴⁾	134	94,0 % (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7 % (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

Analizo imunogenosti so opravili na kohortah ATP za vsako časovno točko.

(5) študija MenACWY-TT-039

(6) študija MenACWY-TT-048

(7) Odvzem krvi so opravili 1 mesec po obnovitvenem odmerku v letu 4.

(8) študija MenACWY-TT-102

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK na vzorcih, odvzetih 1 mesec po začetnem cepljenju, in v laboratorijih PHE v Veliki Britaniji za nadaljnje časovne točke odvzema vzorcev.

** analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK in na inštitutu Neomed v Kanadi za časovne točke v študiji MenACWY-TT-102

Imunogenost pri otrocih, starih od 2 do 10 let

V študiji MenACWY-TT-081 se je enkratni odmerek cepiva Nimenrix izkazal za neinferiornega drugemu odobrenemu cepivu MenC-CRM, kar zadeva odziv na skupino C [94,8 % (95 % IZ: 91,4; 97,1) in 95,7 % (95 % IZ: 89,2; 98,8) v tem zaporedju]. GMT so bile v skupini s cepivom Nimenrix nižje [2795 (95 % IZ: 2393; 3263)] kot s cepivom MenC-CRM [5292 (95 % IZ: 3815; 7340)].

V študiji MenACWY-TT-038 se je enkratni odmerek cepiva Nimenrix izkazal za neinferiornega odobrenemu cepivu ACWY-PS, kar zadeva odziv na štiri meningokokne skupine, kot je prikazano v preglednici 8).

Preglednica 8: Titri rSBA* po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali ACWY-PS) pri otrocih, starih od 2 do 10 let (študija MenACWY-TT-038)

Meningokokna skupina	Nimenrix ⁽¹⁾			cepivo ACWY-PS ⁽¹⁾		
	N	VR (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	VR (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	594	89,1 % (86,3; 91,5)	6343 (5998; 6708)	192	64,6 % (57,4; 71,3)	2283 (2023; 2577)
C	691	96,1 % (94,4; 97,4)	4813 (4342; 5335)	234	89,7 % (85,1; 93,3)	1317 (1043; 1663)
W-135	691	97,4 % (95,9; 98,4)	11 543 (10 873; 12 255)	236	82,6 % (77,2; 87,2)	2158 (1815; 2565)
Y	723	92,7 % (90,5; 94,5)	10 825 (10 233; 11 452)	240	68,8 % (62,5; 74,6)	2613 (2237; 3052)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP.

⁽¹⁾ Odvzem krvi so opravili 1 mesec po cepljenju.

VR: odziv na cepivo (*vaccine response*), opredeljen kot delež preskušancev:

- s titri rSBA ≥ 32 pri uvodoma seronegativnih preskušancih (tj. titer rSBA pred cepljenjem < 8)
- z vsaj 4-kratnim porastom titrov rSBA od pred cepljenjem do po cepljenju pri uvodoma seropozitivnih preskušancih (tj. titer rSBA pred cepljenjem ≥ 8)

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

Vztrajanje titrov SBA so ocenili pri otrocih, ki so prejeli začetno cepljenje v študiji MenACWY-TT-081, kot je prikazano v preglednici 9 (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 9: Titri rSBA in hSBA do 44 mesecev po cepljenju s cepivom Nimenrix (ali MenC-CRM) pri otrocih, v času cepljenja starih od 2 do 10 let (študija MenACWY-TT-088)

Meningo kokna skupina	Skupina, ki je prejela cepivo	Časovna točka (mesece)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
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)
	cepivo 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)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP za trajanje, prilagojeno za vsako časovno točko.

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih PHE v Veliki Britaniji

** analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

Vztrajanje titrov hSBA so ocenili 1 leto po cepljenju pri otrocih, starih od 6 do 10 let, ki so prejeli začetno cepljenje v študiji MenACWY-TT-027 (preglednica 10) (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 10: Titri hSBA* po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali ACWY-PS) pri otrocih, starih od 6 do 10 let, in vztrajanje 1 leto po cepljenju (študiji MenACWY-TT-027/028)

Meningok okna skupina	Skupina, ki je prejemala cepivo	1 mesec po cepljenju (študija MenACWY-TT-027)			1-letno trajanje (študija MenACWY-TT-028)		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
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)
	cepivo 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)
	cepivo 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)
	cepivo 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)
	cepivo 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)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP za vztrajanje 1 leto po cepljenju.

Analize hSBA niso opravili pri otrocih, starih od 2 do < 6 let (v času cepljenja).

* analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

Titre SBA so določali v obdobju 10 let pri otrocih, ki so prejeli začetno cepljenje z 1 odmerkom cepiva Nimenrix ali ACWY-PS pri starosti od 2 do 10 let v študiji MenACWY-TT-027. Vztrajanje titrov SBA so ocenili v 2 podaljšanih študijah: MenACWY-TT-032 (do 5 let) in MenACWY-TT-100 (do 10 let). V študiji MenACWY-TT-100 so ocenili tudi odziv na enkratni obnovitveni odmerek cepiva Nimenrix, dan 10 let po začetnem cepljenju s cepivom Nimenrix ali ACWY-PS. Rezultati so prikazani v preglednici 11 (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 11: Titri rSBA in hSBA po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali ACWY-PS) pri otrocih, starih od 2 do 10 let, vztrajanje do 10 let, in po obnovitvenem odmerku, danem 10 let po začetnem cepljenju (študije MenACWY-TT-027/032/100)

Meningok okna skupina	Skupina, ki je prejemala cepivo	Časovna točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111 ⁽⁵⁾	81,1 % (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		leto 5 ⁽²⁾	98	90,8 % (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		leto 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)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	74	95,9 % (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100 % (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
	cepivo ACWY-PS	mesec 1 ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35 ⁽⁵⁾	25,7 % (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		leto 5 ⁽²⁾	13	15,4 % (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		leto 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)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	17	100 % (80,5; 100)	6414 (3879; 10 608)	17	100 % (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107 ⁽⁵⁾	89,7 % (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		leto 5 ⁽²⁾	98	90,8 % (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		leto 6 ⁽³⁾	98	82,7 % (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8 % (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	74	85,1 % (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8 % (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100 % (94,9; 100)	15 544 (11 735; 20 588)
	cepivo ACWY-PS	mesec 1 ⁽¹⁾	74	100 % (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38 ⁽⁵⁾	39,5 % (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		leto 5 ⁽²⁾	13	100 % (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		leto 6 ⁽³⁾	24	79,2 % (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100 % (85,8; 100)	235 (122; 451)
		leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	17	76,5 % (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100 % (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	17	100 % (80,5; 100)	15 101 (7099; 32 122)	17	94,1 % (71,3; 99,9)	44 794 (10 112; 198 440)

Meningok okna skupina	Skupina, ki je prejemala cepivo	Časovna točka	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
W-135	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	11 777 (10 666; 13 004)	107 ⁽⁵⁾	95,3 % (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		let 5 ⁽²⁾	98	78,6 % (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		let 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)
		let 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	74	68,9 % (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0 % (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	27 944 (22 214; 35 153)	74	100 % (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	cepivo ACWY-PS	mesec 1 ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35 ⁽⁵⁾	34,3 % (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		let 5 ⁽²⁾	13	0 % (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		let 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)
		let 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	17	94,1 % (71,3; 99,9)	10 463 (3254; 33 646)	15	100 % (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	Nimenrix	mesec 1 ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94 ⁽⁵⁾	83,0 % (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		let 5 ⁽²⁾	98	78,6 % (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		let 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)
		let 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100 % (95,1; 100)	11 127 (8909; 13 898)
	cepivo ACWY-PS	mesec 1 ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32 ⁽⁵⁾	43,8 % (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		let 5 ⁽²⁾	13	7,7 % (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n.v. ⁽⁶⁾	--	--
		let 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)
		let 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	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)
		(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	17	100 % (80,5; 100)	6959 (3637; 13 317)	17	100 % (80,5; 100)	454 (215; 960)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP za vsako časovno točko. Preskušanci s suboptimalnim odzivom na meningokokno skupino C (opredeljenim kot titer SBA pod vnaprej opredeljeno mejno vrednostjo testa) so prejeli dodatni odmerek cepiva MenC pred letom 6. Te preskušance so izključili iz analize v letu 5, vključili pa so jih v analizo v letih 6 in 10.

(1) študija MenACWY-TT-027

(2) študija MenACWY-TT-032

(3) študija MenACWY-TT-100

(4) Odvzem krvi so opravili 1 mesec po obnovitvenem odmerku v letu 10.

(5) Vključuje otroke, stare od 6 do < 11 let. Analize hSBA niso opravili pri otrocih, starih od 2 do < 6 let (v času cepljenja).

(6) V skladu s protokolom študije MenACWY-TT-032 pri tej starostni skupini titrov hSBA v letu 5 niso merili.

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK na vzorcih, odvzetih 1 mesec po začetnem cepljenju, in v laboratorijih PHE v Veliki Britaniji za nadaljnje odvzeme vzorcev

** analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK in na inštitutu Neomed v Kanadi za časovne točke v študiji MenACWY-TT-100

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 11 do 17 let, in odraslih, starih ≥ 18 let

V dveh kliničnih študijah, eni opravljeni pri mladostnikih, starih od 11 do 17 let (študija MenACWY-TT-036) in drugi pri odraslih, starih od 18 do 55 let (študija MenACWY-TT-035), so preskušanci prejeli bodisi en odmerek cepiva Nimenrix bodisi en odmerek cepiva ACWY-PS.

Cepivo Nimenrix je bilo imunološko neinferiorno cepivu ACWY-PS kar zadeva odziv na cepivo, kot je prikazan v preglednici 12.

Preglednica 12: Titri rSBA* po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali ACWY-PS) pri mladostnikih (11-17 let) in odraslih (18–55 let) (študiji MenACWY-TT-035/036)

Meningokoka skupina	Skupina, ki je prejela cepivo	Študija MenACWY-TT-036 (11-17 let) ⁽¹⁾			Študija MenACWY-TT-035 (18-55 let) ⁽¹⁾		
		N	VR (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	VR (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	Nimenrix	553	85,4 % (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1 % (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	cepivo 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)	13 110 (11 939; 14 395)	849	91,5 % (89,4; 93,3)	8866 (8011; 9812)
	cepivo 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)
	cepivo 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)	14 086 (13 168; 15 069)	862	87,0 % (84,6; 89,2)	7711 (7100; 8374)
	cepivo ACWY-PS	219	78,5 % (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8 % (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP.

(1) Odvzem krvi so opravili 1 mesec po cepljenju.

VR: odziv na cepivo (*vaccine response*), opredeljen kot delež preskušancev:

- s titri rSBA ≥ 32 pri preskušancih, ki so bili na začetku seronegativni (tj. titer rSBA pred cepljenjem < 8)
- z vsaj 4-kratnim zvišanjem titrov rSBA od časa pred cepljenjem do časa po cepljenju pri preskušancih, ki so bili na začetku seropozitivni (tj. titer rSBA pred cepljenjem ≥ 8)

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

Titre rSBA so določali v obdobju 10 let pri preskušancih, ki so prejeli začetno cepljenje z 1 odmerkom cepiva Nimenrix ali ACWY-PS pri starosti od 11 do 17 let v študiji MenACWY-TT-036. Vztrajanje titrov rSBA so ocenili v 2 podaljšanih študijah: MenACWY-TT-043 (do 5 let) in MenACWY-TT-101 (do 10 let). V študiji MenACWY-TT-101 so ocenili tudi odziv na enkratni obnovitveni odmerek cepiva Nimenrix, dan 10 let po začetnem cepljenju s cepivom Nimenrix ali ACWY-PS. Rezultati so prikazani v preglednici 13.

Preglednica 13: Titri rSBA* po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali ACWY-PS) pri mladostnikih, starih od 11 do 17 let, vztrajanje do 10 let, in po obnovitvenem odmerku, danem 10 let po začetnem cepljenju (študije MenACWY-TT-036/043/101)

Meningok okna skupina	Časovna točka	Nimenrix			cepivo ACWY-PS		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	mesec 1 ⁽¹⁾	674	100 % (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6 % (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	leto 3 ⁽²⁾	449	92,9 % (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7 % (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	leto 5 ⁽²⁾	236	97,5 % (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0 % (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	162	85,2 % (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4 % (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	162	100 % (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100 % (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	mesec 1 ⁽¹⁾	673	100 % (99,5; 100)	13 110 (11 939; 14 395)	224	100 % (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	leto 3 ⁽²⁾	449	91,1 % (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0 % (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	leto 5 ⁽²⁾	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1 % (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	162	90,1 % (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4 % (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	162	100 % (97,7; 100)	8698 (7391; 10 235)	51	100 % (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	mesec 1 ⁽¹⁾	678	99,9 % (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100 % (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	leto 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)
	leto 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)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	162	71,6 % (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1 % (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	162	100 % (97,7; 100)	11 243 (9367; 13 496)	51	100 % (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	mesec 1 ⁽¹⁾	677	100 % (99,5; 100)	14 087 (13 168; 15 069)	224	100 % (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	leto 3 ⁽²⁾	449	93,1 % (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0 % (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	leto 5 ⁽²⁾	236	96,6 % (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3 % (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	162	90,7 % (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0 % (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	162	100 % (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0 % (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP za vsako časovno točko.

(1) študija MenACWY-TT-036

(2) študija MenACWY-TT-043

(3) študija MenACWY-TT-101

(4) Odvzem krvi so opravili 1 mesec po obnovitvenem odmerku v letu 10.

*analizo rSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK za vzorce, odvzete 1 mesec po začetnem cepljenju, in v laboratorijih PHE v Veliki Britaniji za nadaljnje časovne točke odvzema vzorcev.

Vztrajanje hSBA so ocenili do 5 let po cepljenju pri mladostnikih in odraslih, ki so prejeli začetno cepljenje v študiji MenACWY-TT-052, kot je prikazano v preglednici 14 (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 14: Titri hSBA* po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix pri mladostnikih in odraslih, starih od 11 do 25 let, in vztrajanje do 5 let po cepljenju (študiji MenACWY-TT-052/059)

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

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP za trajanje, prilagojeno za vsako časovno točko.

(1) študija MenACWY-TT-052

(2) študija MenACWY-TT-059

* analizo hSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK

Titre rSBA so določali v obdobju 10 let pri preskušancih, ki so prejeli začetno cepljenje z 1 odmerkom cepiva Nimenrix ali ACWY-PS pri starosti od 11 do 55 let v študiji MenACWY-TT-015. Vztrajanje titrov rSBA so ocenili v 2 podaljšanih študijah: MenACWY-TT-020 (do 5 let) in MenACWY-TT-099 (do 10 let). V študiji MenACWY-TT-099 so ocenili tudi odziv na enkratni obnovitveni odmerek cepiva Nimenrix, dan 10 let po začetnem cepljenju s cepivom Nimenrix ali ACWY-PS. Rezultati so prikazani v preglednici 15.

Preglednica 15: Titri rSBA po enkratnem odmerku cepiva Nimenrix (ali ACWY-PS) pri mladostnikih in odraslih, starih od 11 do 55 let, vztrajanje do 10 let, in po obnovitvenem odmerku, danem 10 let po začetnem cepljenju (študije MenACWY-TT-015/020/099)

Meningokokna skupina	Časovna točka	Nimenrix			Cepivo ACWY-PS		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	mesec 1 ⁽¹⁾	323	100 % (98,9; 100)	4945 (4452; 5493)	112	100 % (96,8; 100)	2190 (1858; 2582)
	leto 4 ⁽²⁾	43	95,3 % (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5 % (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	leto 5 ⁽²⁾	51	84,3 % (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9 % (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	155	78,1 % (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2 % (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	4060 (3384; 4870)	52	100 % (93,2; 100)	3585 (2751; 4672)

Meningok okna skupina	Časovna točka	Nimenrix			Cepivo ACWY-PS		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)	N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
C	mesec 1 ⁽¹⁾	341	99,7 % (98,4; 100)	10 074 (8700; 11 665)	114	100 % (96,8; 100)	6546 (5048; 8488)
	leto 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)
	leto 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)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	154	90,9 % (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5 % (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	13 824 (10 840; 17 629)	52	98,1 % (89,7; 100)	3444 (1999; 5936)
W-135	mesec 1 ⁽¹⁾	340	99,7 % (98,4; 100)	8577 (7615; 9660)	114	100 % (96,8; 100)	2970 (2439; 3615)
	leto 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)
	leto 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)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	154	71,4 % (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2 % (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	23 431 (17 351; 31 641)	52	98,1 % (89,7; 100)	5793 (3586; 9357)
Y	mesec 1 ⁽¹⁾	340	100 % (98,9; 100)	10 315 (9317; 11 420)	114	100 % (96,8; 100)	4574 (3864; 5414)
	leto 4 ⁽²⁾	43	86,0 % (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	47,1 % (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	leto 5 ⁽²⁾	51	92,2 % (81,1; 97,8)	770 (439; 1351)	19	63,2 % (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	leto 10 ⁽³⁾ (pred obnovitvenim odmerkom)	154	86,4 % (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5 % (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(po obnovitvenem odmerku) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	8958 (7602; 10 558)	52	100 % (93,2; 100)	5138 (3528; 7482)

Analizo imunogenosti so opravili na kohorti ATP za 1 mesec in za 5 let po cepljenju ter na kohorti ATP za obnovitveni odmerek.

(1) študija MenACWY-TT-015

(2) študija MenACWY-TT-020

(3) študija MenACWY-TT-099

(4) Odvzem krvi so opravili 1 mesec po obnovitvenem odmerku v letu 10.

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih družbe GSK na vzorcih, odvzetih 1 mesec po začetnem cepljenju, in v laboratorijih PHE v Veliki Britaniji za nadaljnje časovne točke odvzema vzorcev.

V ločeni študiji (MenACWY-TT-085) je en odmerek cepiva Nimenrix prejelo 194 odraslih Libanoncev, starih 56 let ali več (od tega jih je bilo 133 starih od 56 do 65 let in 61 starih > 65 let). Delež oseb s titri rSBA (izmerjeni v laboratorijih družbe GSK) ≥ 128 pred cepljenjem je znašal od 45 % (skupina C) do 62 % (skupina Y). Skupno je 1 mesec po cepljenju delež cepljenih oseb s titri rSBA ≥ 128 znašal od 93 % (skupina C) do 97 % (skupina Y). V podskupini, stari > 65 let, je delež cepljenih oseb s titri rSBA ≥ 128 1 mesec po cepljenju znašal od 90 % (skupina A) do 97 % (skupina Y).

Odziv na obnovitveni odmerek pri preskušancih, predhodno cepljenih s konjugiranim meningokoknim cepivom proti *Neisseria meningitidis*

Pri preskušancih, starejših od 12 mesecev, ki so predhodno prejeli osnovno cepljenje z monovalentnim

(MenC-CRM) ali tetravalentnim konjugiranim meningokoknim cepivom (MenACWY-TT), so preučevali cepljenje z obnovitvenim odmerkom cepiva Nimenrix. Opazili so močne anamnestične odzive na antigen(e) v cepivu, ki so ga uporabili za osnovno cepljenje (glejte preglednice 6, 7, 11, 13, in 15).

Odziv na cepivo Nimenrix pri preskušancih, predhodno cepljenih z navadnim polisaharidnim cepivom proti *Neisseria meningitidis*

V študiji MenACWY-TT-021 (opravljeni pri preskušancih, starih od 4,5 do 34 let) so imunogenost cepiva Nimenrix, uporabljenega od 30 do 42 mesecev po cepljenju s cepivom ACWY-PS, primerjali z imunogenostjo cepiva Nimenrix, danega enako starim preskušancem, ki v 10 letih pred tem niso prejeli nobenega cepiva proti meningokokom. Imunski odziv (titer rSBA ≥ 8) so zabeležili za vse štiri meningokokne skupine pri vseh preskušancih, ne glede na njihovo anamnezo cepiv proti meningokokom. Pri preskušancih, ki so prejeli odmerek cepiva ACWY-PS 30 do 42 mesecev pred cepivom Nimenrix, so opazili signifikantno nižje GMT rSBA, vendar pa je kljub temu 100 % preskušancev doseglo titre rSBA ≥ 8 za vse štiri meningokokne skupine (A, C, W-135, Y) (glejte poglavje 4.4).

Otroci (stari od 2 do 17 let) z anatomsko ali funkcijsko asplenijo

V študiji MenACWY-TT-084 so primerjali imunske odzive na 2 odmerka cepiva Nimenrix, ki so ju dali v presledku 2 mesecev 43 preskušancem, starim od 2 do 17 let, z anatomsko ali funkcijsko asplenijo, in 43 enako starim preskušancem z normalnim delovanjem vranice. En mesec po prvem odmerku cepiva in 1 mesec po drugem odmerku je imel v obeh skupinah podoben odstotek preskušancev titre rSBA ≥ 8 in ≥ 128 ter titre hSBA ≥ 4 in ≥ 8 .

Imunogenost po 2 odmerkih cepiva Nimenrix pri starosti 3 in 12 mesecev

V študiji C0921062 so dojenčki prejeli 1 osnovni odmerek pri starosti 3 mesecev, ki mu je sledil obnovitveni odmerek pri starosti 12 mesecev. Enkratni osnovni odmerek, ki so ga dali pri starosti 3 mesecev, je izzval močne titre rSBA proti 4 meningokoknim skupinam, merjeno z odstotkom preskušancev s titri rSBA ≥ 8 in GMT. Obnovitveni odmerek je izzval močne odzive proti vsem 4 meningokoknim skupinam. Rezultati so prikazani v preglednici 16.

Preglednica 16: Titri rSBA pred cepljenjem in po njem z 2 odmerkoma pri 3 in 12 mesecih starosti (študija C0921062)

Meningokokna skupina	Časovna točka	rSBA*		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
A	pred 1. odmerkom	128	0,0 % (0,0; 2,8)	4,0 (4,0; 4,0)
	po 1. odmerku ⁽¹⁾	124	82,3 % (74,4; 88,5)	54,7 (41,1; 72,9)
	pred obnovitvenim odmerkom	125	33,6 % (25,4; 42,6)	9,9 (7,6; 13,0)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	128	100 % (97,2; 100)	1818 (1498; 2207)
C	pred 1. odmerkom	128	4,7 % (1,7; 9,9)	4,4 (4,0; 4,7)
	po 1. odmerku ⁽¹⁾	124	91,1 % (84,7; 95,5)	108 (81,3; 143)
	pred obnovitvenim odmerkom	125	64,8 % (55,8; 73,1)	21,8 (16,1; 29,5)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	128	100 % (97,2; 100)	1300 (1052; 1605)

Meningokokna skupina	Časovna točka	rSBA*		
		N	≥ 8 (95 % IZ)	GMT (95 % IZ)
W	pred 1. odmerkom	128	0,8 % (0,0; 4,3)	4,1 (3,9; 4,3)
	po 1. odmerku ⁽¹⁾	124	89,5 % (82,7; 94,3)	202 (150; 274)
	pred obnovitvenim odmerkom	125	67,2 % (58,2; 75,3)	21,7 (16,3; 28,9)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	128	100 % (97,2; 100)	2714 (2233; 3299)
Y	pred 1. odmerkom	128	7,8 % (3,8; 13,9)	5,0 (4,3; 5,8)
	po 1. odmerku ⁽¹⁾	124	90,3 % (83,7; 94,9)	187 (142; 248)
	pred obnovitvenim odmerkom	125	66,4 % (57,4; 74,6)	24,5 (18,0; 33,4)
	po obnovitvenem odmerku ⁽¹⁾	128	100 % (97,2; 100)	1667 (1394; 1994)

* analizo rSBA so opravili v laboratorijih UKHSA (UK Health Security Agency) v Veliki Britaniji

⁽¹⁾ odvzem krvi so opravili 1 mesec po cepljenju

Podatki o sekundarnem opazovanem dogodku hSBA zaradi omejenih podatkov niso vključeni v preglednico.

Vpliv enkratnega odmerka cepiva Nimenrix

Leta 2018 so na Nizozemskem cepivo Nimenrix vključili v nacionalni program imunizacije v obliki enkratnega odmerka za malčke, stare 14 mesecev, kot zamenjavo za konjugirano cepivo proti meningokokom skupine C. Leta 2018 so začeli tudi dohitevalno kampanjo cepljenja z enkratnim odmerkom cepiva Nimenrix pri mladostnikih, starih od 14 do 18 let, ki je leta 2020 postala rutinska in so jo pričeli izvajati v okviru nacionalnega programa imunizacije malčkov in mladostnikov. V 2 letih se je incidenca meningokokne bolezni, ki jo povzročajo meningokoki skupin C, W in Y, pomembno zmanjšala, in sicer za 100 % (95 % IZ: 14; 100) pri posameznikih, starih od 14 do 18 let, za 85 % (95 % IZ: 32; 97) pri vseh starostih, primernih za cepljenje (neposredni učinek), in za 50 % (95 % IZ: 28; 65) pri starostih, ki niso primerne za cepljenje (posredni učinek). Vpliv cepiva Nimenrix sloni predvsem na zmanjšanju bolezni, ki jo povzročajo meningokoki skupine W.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij lokalnega prenašanja, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, razvojne/reproduktivne toksičnosti in plodnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

saharoza
trometamol

Vehikel:

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Neodprta viala je stabilna 72 ur pri shranjevanju pri temperaturi od 0 °C do 2 °C ali od 8 °C do 25 °C. Po izteku tega obdobja je treba cepivo Nimenrix uporabiti ali zavreči. Ti podatki služijo kot priporočila za zdravstvene delavce samo v primeru začasnih odstopanj temperature.

Po rekonstituciji:

Cepivo je treba uporabiti takoj po rekonstituciji. Čeprav se ne priporoča, da se cepivo uporabi kasneje, je bila dokazana stabilnost za 8 ur po rekonstituciji pri temperaturi 30 °C. Če se cepivo ne uporabi v 8 urah, ga ne uporabite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji cepiva glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v viali (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma) in vehikel v viali (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma).

Velikost pakiranj po 50.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za rekonstitucijo cepiva z vehiklom, priloženim v vialah

Cepivo Nimenrix je treba rekonstituirati tako, da se celotno vsebino vial z vehiklom doda v vialo s praškom.

1. Izvlecite celotno vsebino vial z vehiklom in dodajte vehikel v vialo s praškom.
2. Mešanico dobro pretresite, dokler se prašek popolnoma ne raztopi v vehiklu.

Rekonstituirano cepivo je bistra, brezbarvna raztopina.

Rekonstituirano cepivo je treba pred uporabo pregledati glede tujih delcev in/ali spremenjenega fizičnega videza. Če opazite eno ali drugo, morate cepivo zavreči.

Cepivo je treba uporabiti takoj po rekonstituciji.

Za injiciranje cepiva je treba uporabiti novo iglo.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

EU/1/12/767/008

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. april 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 16. februar 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitvev serije**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**1 VIALA IN 1 NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA BREZ IGLE****1 VIALA IN 1 NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA Z 2 IGLAMA****10 VIAL IN 10 NAPOLNjenih INJEKCIJSKIH BRIZG BREZ IGEL****10 VIAL IN 10 NAPOLNjenih INJEKCIJSKIH BRIZG Z 20 IGLAMI****1. IME ZDRAVILA**

Nimenrix prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
cepivo proti meningokokom skupin A, C, W-135 in Y, konjugirano

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po rekonstituciji vsebuje 1 odmerek (0,5 ml) 5 mikrogramov polisaharidov *Neisseria meningitidis*
skupin A, C, W-135 in Y.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
saharoza
trometamol
natrijev klorid
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 viala: prašek
1 napolnjena injekcijska brizga: vehikel
1 odmerek (0,5 ml)

10 vial: prašek
10 napolnjenih injekcijskih brizg: vehikel
10 x 1 odmerek (0,5 ml)

1 viala: prašek
1 napolnjena injekcijska brizga: vehikel
2 igli
1 odmerek (0,5 ml)

10 vial: prašek
10 napolnjenih injekcijskih brizg: vehikel
20 igel
10 x 1 odmerek (0,5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba
Pred uporabo dobro pretresite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Uporabite takoj po rekonstituciji.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Odstranite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/767/001 – pakiranje po 1 brez igle
EU/1/12/767/002 – pakiranje po 10 brez igle
EU/1/12/767/003 – pakiranje po 1 in 2 iglama
EU/1/12/767/004 – pakiranje po 10 in 20 iglami

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
50 VIAL S PRAŠKOM IN 50 VIAL Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA

Nimenrix prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v vialah
cepivo proti meningokokom skupin A, C, W-135 in Y, konjugirano

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po rekonstituciji vsebuje 1 odmerek (0,5 ml) 5 mikrogramov polisaharidov *Neisseria meningitidis* skupin A, C, W-135 in Y.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
saharoza
trometamol
natrijev klorid
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v vialah
50 vial: prašek
50 vial: vehikel
50 x 1 odmerek (0,5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba
Pred uporabo dobro pretresite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Uporabite takoj po rekonstituciji.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Odstranite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/767/008 – pakiranje po 50

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA Z VEHIKLOM**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za cepivo Nimenrix
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek (0,5 ml)

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
VIALA Z VEHIKLOM**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za cepivo Nimenrix
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek (0,5 ml)

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
VIALA S PRAŠKOM KONJUGATA MenACWY**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

prašek za cepivo Nimenrix
Konjugat MenACWY
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nimenrix prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi cepivo proti meningokokom skupin A, C, W-135 in Y, konjugirano

Preden prejmete to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Cepivo je bilo predpisano vam osebno ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

To navodilo je napisano tako, kot da ga bere oseba, ki bo prejela cepivo. Vendar lahko navodilo dobijo tako odrasli kot otroci in morda ga berete za svojega otroka.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Nimenrix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Nimenrix
3. Kako se daje cepivo Nimenrix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Nimenrix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Nimenrix in za kaj ga uporabljamo

Kaj je cepivo Nimenrix in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Nimenrix pomaga pri zaščiti pred okužbami, ki jih povzročajo bakterije (klice), imenovane "*Neisseria meningitidis*" tipov A, C, W-135 in Y.

Bakterije "*Neisseria meningitidis*" tipov A, C, W-135 in Y lahko povzročijo resne bolezni, na primer:

- meningitis - okužbo ovojnic, ki prekrivajo možgane in hrbtenjačo,
- septikemijo - okužbo krvi.

Te okužbe se zlahka prenašajo s človeka na človeka in lahko povzročijo smrt, če jih ne zdravimo.

Cepivo Nimenrix se lahko daje odraslim, mladostnikom, otrokom in dojenčkom, starejšim od 6 tednov.

Kako deluje cepivo Nimenrix

Cepivo Nimenrix telesu pomaga, da ustvari svojo lastno zaščito (protitelesa) pred bakterijami. Ta protitelesa telesu pomagajo, da se zaščiti pred boleznimi.

Cepivo Nimenrix zaščiti samo pred okužbami, ki jih povzročajo bakterije "*Neisseria meningitidis*" tipov A, C, W-135 in Y.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Nimenrix

Cepiva Nimenrix ne smete dobiti

- če ste alergični na učinkovine ali katerikoli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6). Med znaki alergijske reakcije so lahko srbeč izpuščaj na koži, težko dihanje in otekanje obraza ali jezika. **Če se vam pojavi kateri od teh znakov, nemudoma pojdite k zdravniku.**

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite cepivo Nimenrix.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete to cepivo, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate okužbo z visoko telesno temperaturo (več kot 38 °C). Če to velja za vas, cepiva ne boste prejeli, dokler se ne boste počutili bolje. Blaga okužba, npr. prehlad, pa ne pomeni težave. Vendar se vseeno najprej posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro;

- če imate težave s strjevanjem krvi ali se vam hitro pojavijo podplutbe. Če karkoli od naštetega velja za vas (ali ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite cepivo Nimenrix.

Zgodi se lahko, da cepivo Nimenrix ne zaščiti popolnoma vseh cepljenih oseb. Če imate oslabele imunski sistem (npr. zaradi okužbe s HIV ali zaradi zdravil, ki vplivajo na imunski sistem), vam cepivo Nimenrix morda ne bo v celoti koristilo.

Omedlevica (večinoma pri mladostnikih) se lahko pojavi po vsakem injiciranju z iglo ali celo pred njim. Zato morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če ste vi ali vaš otrok omedleli pri kakšni predhodni injekciji.

Druga zdravila in cepivo Nimenrix

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, vključno z drugimi cepivi in zdravili, ki ste jih prejeli brez recepta.

Cepivo Nimenrix lahko deluje slabše, če jemljete zdravila, ki vplivajo na imunski sistem.

Pri dojenčkih se cepivo Nimenrix lahko uporabi hkrati z mešanimi cepivi proti davici-tetanusu-oslovskemu kašlju (brezcelično) (DTaP), vključno s kombinacijo cepiv DTaP s cepivom proti hepatitisu B, otroški paralizi (inaktivirano) ali *Haemophilus influenzae* tipa b (HBV, IPV ali Hib), npr. cepivom DTaP-HBV-IPV/Hib, in 10-valentnim pnevmokoknim konjugiranim cepivom.

Od prvega leta starosti naprej se cepivo Nimenrix lahko uporabi hkrati s katerimkoli od naslednjih cepiv: cepiva proti hepatitisu A (HAV) in hepatitisu B (HBV), cepivo proti ošpicam-mumpsu-rdečkam (MMR), cepivo proti ošpicam-mumpsu-rdečkam-norici (MMRV), 10-valentno konjugirano pnevmokokno cepivo in cepivo proti sezonski gripi brez adjuvansa.

V drugem letu življenja se cepivo Nimenrix lahko uporabi hkrati z mešanimi cepivi proti davici-tetanusu-oslovskemu kašlju (brezcelično) (DTaP), vključno s kombinacijo cepiv DTaP s cepivom proti hepatitisu B, otroški paralizi (inaktivirano) ali *Haemophilus influenzae* tipa b (HBV, IPV ali Hib), npr. cepivom DTaP-HBV-IPV/Hib, in 13-valentnim pnevmokoknim konjugiranim cepivom.

Pri posameznikih, starih od 9 do 25 let, lahko cepivo Nimenrix dajemo sočasno s cepivom proti humanim papiloma virusom [tipa 16 in 18] ter mešanim cepivom proti davici (z zmanjšano vsebnostjo antigenov), tetanusu in oslovskemu kašlju (acelularno).

Kadar je le mogoče, je treba cepivo Nimenrix in cepivo s TT, npr. cepivo DTaP-HBV-IPV/Hib dati hkrati, ali pa je treba cepivo Nimenrix dati vsaj en mesec pred cepivom s TT.

Vsako cepivo je treba injicirati na drugo mesto.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite cepivo Nimenrix.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi cepivo Nimenrix vplivalo na vašo sposobnost za upravljanje vozil ali strojev. Toda če se ne počutite dobro, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Cepivo Nimenrix vsebuje natrij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako se daje cepivo Nimenrix

Cepivo Nimenrix vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra.

Cepivo Nimenrix vam bodo vedno injicirali v mišico, običajno v nadlaket ali stegno.

Osnovna imunizacija

Dojenčki, stari od 6 tednov do manj kot 6 mesecev:

Dve injekciji v presledku 2 mesecev, npr. pri starosti 2 in 4 mesecev (prvo injekcijo lahko prejme pri starosti od 6 tednov dalje).

Dojenčki, stari 6 mesecev in več, otroci, mladostniki in odrasli:

Ena injekcija.

Obnovitveni odmerki

Dojenčki, stari od 6 tednov do manj kot 12 mesecev:

En obnovitveni odmerek pri starosti 12 mesecev, najmanj 2 meseca po zadnjem odmerku cepiva Nimenrix.

Predhodno cepljeni posamezniki, stari 12 mesecev in več:

Obvestite zdravnika, če ste bili predhodno cepljeni z drugim meningokoknim cepivom kot je cepivo Nimenrix. Zdravnik vam bo povedal, če potrebujete dodaten odmerek cepiva Nimenrix, zlasti če ste vi ali vaš otrok:

- prvi odmerek prejeli pri starosti od 6 do 14 mesecev in pri vas ali vašem otroku obstaja posebno tveganje za okužbo z *Neisserio meningitidis* tipov W-135 in Y.
- odmerek prejeli pred več kot približno 1 letom in pri vas ali vašem otroku obstaja posebno tveganje za okužbo z *Neisserio meningitidis* tipa A.
- prvi odmerek prejeli pri starosti od 12 do 23 mesecev in pri vas ali vašem otroku obstaja posebno tveganje za okužbo z *Neisserio meningitidis* tipov A, C, W-135 in Y.

Ko boste morali vi ali vaš otrok priti po naslednjo injekcijo, vas bodo o tem obvestili. Če vi ali vaš otrok zamudite predvideno injekcijo, je pomembno, da se dogovorite za drug termin.

Zagotovite, da boste vi ali vaš otrok zaključili celotno shemo cepljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh osebah. Med uporabo tega cepiva se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 na 10 odmerkov cepiva):

- vročina
- utrujenost
- glavobol
- občutek zaspanosti
- izguba teka
- razdražljivost
- oteklina, bolečine in pordelost na mestu injiciranja.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 na 10 odmerkov cepiva):

- podplutba (hematom) na mestu injiciranja
- želodčne in prebavne težave, npr. driska, bruhanje in slabost s siljenjem na bruhanje
- izpuščaj (pri dojenčkih).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 na 100 odmerkov cepiva):

- izpuščaj

- koprivnica
- srbenje
- jok
- omotica
- boleče mišice
- bolečine v rokah in nogah
- splošno slabo počutje
- težave s spanjem
- poslabšano zaznavanje, zlasti na koži
- reakcije na mestu injiciranja, npr. srbenje, občutek toplote ali omrtnosti, ali trda bula
- alergijska reakcija.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 na 1000 odmerkov cepiva):

- napadi (vročinski krči), povezani z visoko telesno temperaturo.

Neznana: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- oteklina in rdečina na mestu injiciranja; zajame lahko večjo površino okončine, v katero je bilo injicirano cepivo
- povečane bezgavke
- huda alergijska reakcija.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Nimenrix

- Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne zamrzujte.
- Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjске odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Nimenrix

- Učinkovine so:
 - Po rekonstituciji vsebuje 1 odmerek (0,5 ml):

Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine A ¹	5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine C ¹	5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine W-135 ¹	5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine Y ¹	5 mikrogramov
¹ konjugiran na nosilno beljakovino tetanusnega toksoida	44 mikrogramov
- Pomožne snovi so:
 - V prašku: saharoza in trometamol
 - V vehiklu: natrijev klorid (glejte poglavje 2 "Cepivo Nimenrix vsebuje natrij") in voda za injicije.

Izgled cepiva Nimenrix in vsebina pakiranja

Cepivo Nimenrix vsebuje prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Cepivo Nimenrix je na voljo kot bel prašek ali pogača v stekleni viali z enkratnim odmerkom in kot bister in brezbarven vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi.

Prašek in vehikel je treba pred uporabo zmešati skupaj. Tako zmešano cepivo je bistra, brezbarvna raztopina.

Cepivo Nimenrix je na voljo v pakiranjih po 1 ali 10, z iglami ali brez njih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet s cepivom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet s cepivom:

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

2870 Puurs-Sint-Amands

Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet s cepivom:

België/Belgien/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон

България

Тел: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft

Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: + 35621 344610

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: + 45 44 201 100

Nederland

Pfizer BV

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 526 100

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H

Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.

Télf: +34914909900

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél +33 1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,

organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf

Simi: + 354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>.-----
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

To cepivo je namenjeno samo za intramuskularno uporabo. Ne dajajte ga intravaskularno, intradermalno ali subkutano.

Če je cepivo Nimenrix uporabljeno sočasno z drugimi cepivi, ga je treba injicirati na drugo mesto.

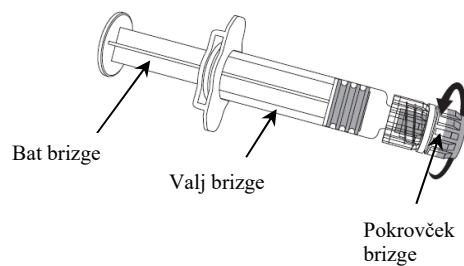
Cepiva Nimenrix se ne sme mešati z drugimi cepivi.

Navodilo za rekonstitucijo cepiva, pri katerem je vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi:

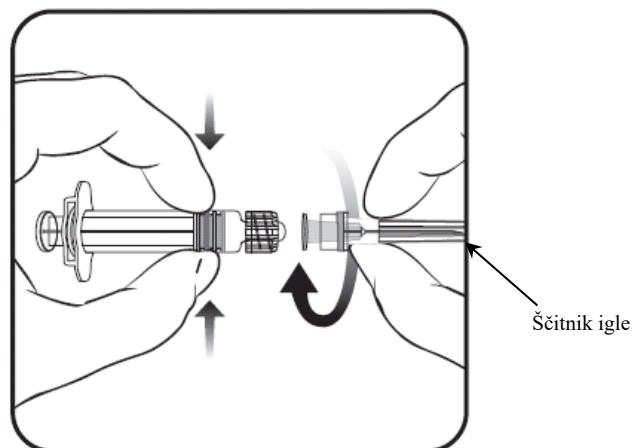
Cepivo Nimenrix je treba rekonstituirati tako, da se celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge z vehiklom doda v vialo s praškom.

Za namestitev igle na brizgo glejte sliko. Brizga, priložena cepivu Nimenrix, je lahko nekoliko drugačna (brez navoja) kot brizga, prikazana na sliki. V tem primeru je treba iglo namestiti brez privijanja.

1. Primate **valj** brizge v eno roko (pazite, da ne boste držali bata brizge) in odvijte pokrovček brizge tako, da ga zasučete v nasprotni smeri od smeri urnega kazalca.



2. Za namestitev igle na brizgo, zasučite iglo v smeri urnega kazalca na brizgo, dokler ne začutite, da se je zaskočila (glejte sliko).
3. Odstranite ščitnik igle, ki je včasih lahko nekoliko tog.



4. Prašku dodajte vehikel. Po dodatku vehikla prašku je treba mešanico dobro pretresti, dokler se prašek povsem ne raztopi v vehiklu.

Rekonstituirano cepivo je bistra, brezbarvna raztopina.

Rekonstituirano cepivo je treba pred uporabo pregledati glede tujih delcev in/ali spremenjenega fizičnega videza. Če opazite eno ali drugo, morate cepivo zavreči.

Cepivo je treba uporabiti takoj po rekonstituciji.

Za injiciranje cepiva je treba uporabiti novo iglo.

Neuporabljen cepivo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Nimenrix prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v vialah cepivo proti meningokokom skupin A, C, W-135 in Y, konjugirano

Preden prejmete to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Cepivo je bilo predpisano vam osebno ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

To navodilo je napisano tako, kot da ga bere oseba, ki bo prejela cepivo. Vendar lahko navodilo dobijo tako odrasli kot otroci in morda ga berete za svojega otroka.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Nimenrix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Nimenrix
3. Kako se daje cepivo Nimenrix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Nimenrix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Nimenrix in za kaj ga uporabljamo

Kaj je cepivo Nimenrix in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Nimenrix pomaga pri zaščiti pred okužbami, ki jih povzročajo bakterije (klice), imenovane "*Neisseria meningitidis*" tipov A, C, W-135 in Y.

Bakterije "*Neisseria meningitidis*" tipov A, C, W-135 in Y lahko povzročijo resne bolezni, na primer:

- meningitis - okužbo ovojnic, ki prekrivajo možgane in hrbtenjačo,
- septikemijo - okužbo krvi.

Te okužbe se zlahka prenašajo s človeka na človeka in lahko povzročijo smrt, če jih ne zdravimo.

Cepivo Nimenrix se lahko daje odraslim, mladostnikom, otrokom in dojenčkom, starejšim od 6 tednov.

Kako deluje cepivo Nimenrix

Cepivo Nimenrix telesu pomaga, da ustvari svojo lastno zaščito (protitelesa) pred bakterijami. Ta protitelesa telesu pomagajo, da se zaščiti pred boleznimi.

Cepivo Nimenrix zaščiti samo pred okužbami, ki jih povzročajo bakterije "*Neisseria meningitidis*" tipov A, C, W-135 in Y.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Nimenrix

Cepiva Nimenrix ne smete dobiti

- če ste alergični na učinkovine ali katerikoli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6). Med znaki alergijske reakcije so lahko srbeč izpuščaj na koži, težko dihanje in otekanje obraza ali jezika. **Če se vam pojavi kateri od teh znakov, nemudoma pojdite k zdravniku.**

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite cepivo Nimenrix.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete to cepivo, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate okužbo z visoko telesno temperaturo (več kot 38 °C). Če to velja za vas, cepiva ne boste prejeli, dokler se ne boste počutili bolje. Blaga okužba, npr. prehlad, pa ne pomeni težave. Vendar se vseeno najprej posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro;

- če imate težave s strjevanjem krvi ali se vam hitro pojavijo podplutbe. Če karkoli od naštetega velja za vas (ali ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite cepivo Nimenrix.

Zgodi se lahko, da cepivo Nimenrix ne zaščiti popolnoma vseh cepljenih oseb. Če imate oslabele imunski sistem (npr. zaradi okužbe s HIV ali zaradi zdravil, ki vplivajo na imunski sistem), vam cepivo Nimenrix morda ne bo v celoti koristilo.

Omedlevica (večinoma pri mladostnikih) se lahko pojavi po vsakem injiciranju z iglo ali celo pred njim. Zato morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če ste vi ali vaš otrok omedleli pri kakšni predhodni injekciji.

Druga zdravila in cepivo Nimenrix

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, vključno z drugimi cepivi in zdravili, ki ste jih prejeli brez recepta.

Cepivo Nimenrix lahko deluje slabše, če jemljete zdravila, ki vplivajo na imunski sistem.

Pri dojenčkih se cepivo Nimenrix lahko uporabi hkrati z mešanimi cepivi proti davici-tetanusu-oslovskemu kašlju (brezcelično) (DTaP), vključno s kombinacijo cepiv DTaP s cepivom proti hepatitisu B, otroški paralizi (inaktivirano) ali *Haemophilus influenzae* tipa b (HBV, IPV ali Hib), npr. cepivom DTaP-HBV-IPV/Hib, in 10-valentnim pnevmokoknim konjugiranim cepivom.

Od prvega leta starosti naprej se cepivo Nimenrix lahko uporabi hkrati s katerimkoli od naslednjih cepiv: cepiva proti hepatitisu A (HAV) in hepatitisu B (HBV), cepivo proti ošpicam-mumpsu-rdečkam (MMR), cepivo proti ošpicam-mumpsu-rdečkam-norici (MMRV), 10-valentno konjugirano pnevmokokno cepivo in cepivo proti sezonski gripi brez adjuvansa.

V drugem letu življenja se cepivo Nimenrix lahko uporabi hkrati z mešanimi cepivi proti davici-tetanusu-oslovskemu kašlju (brezcelično) (DTaP), vključno s kombinacijo cepiv DTaP s cepivom proti hepatitisu B, otroški paralizi (inaktivirano) ali *Haemophilus influenzae* tipa b (HBV, IPV ali Hib), npr. cepivom DTaP-HBV-IPV/Hib, in 13-valentnim pnevmokoknim konjugiranim cepivom.

Pri posameznikih, starih od 9 do 25 let, lahko cepivo Nimenrix dajemo sočasno s cepivom proti humanim papiloma virusom [tipa 16 in 18] ter mešanim cepivom proti davici (z zmanjšano vsebnostjo antigenov), tetanusu in oslovskemu kašlju (acelularno).

Kadar je le mogoče, je treba cepivo Nimenrix in cepivo s TT, npr. cepivo DTaP-HBV-IPV/Hib dati hkrati, ali pa je treba cepivo Nimenrix dati vsaj en mesec pred cepivom s TT.

Vsako cepivo je treba injicirati na drugo mesto.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite cepivo Nimenrix.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi cepivo Nimenrix vplivalo na vašo sposobnost za upravljanje vozil ali strojev. Toda če se ne počutite dobro, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Cepivo Nimenrix vsebuje natrij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako se daje cepivo Nimenrix

Cepivo Nimenrix vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra.

Cepivo Nimenrix vam bodo vedno injicirali v mišico, običajno v nadlaket ali stegno.

Osnovna imunizacija

Dojenčki, stari od 6 tednov do manj kot 6 mesecev:

Dve injekciji v presledku 2 mesecev, npr. pri starosti 2 in 4 mesecev (prvo injekcijo lahko prejme pri starosti od 6 tednov dalje).

Dojenčki, stari 6 mesecev in več, otroci, mladostniki in odrasli:

Ena injekcija.

Obnovitveni odmerki

Dojenčki, stari od 6 tednov do manj kot 12 mesecev:

En obnovitveni odmerek pri starosti 12 mesecev, najmanj 2 meseca po zadnjem odmerku cepiva Nimenrix.

Predhodno cepljeni posamezniki, stari 12 mesecev in več:

Obvestite zdravnika, če ste bili predhodno cepljeni z drugim meningokoknim cepivom kot je cepivo Nimenrix. Zdravnik vam bo povedal, če potrebujete dodaten odmerek cepiva Nimenrix, zlasti če ste vi ali vaš otrok:

- prvi odmerek prejeli pri starosti od 6 do 14 mesecev in pri vas ali vašem otroku obstaja posebno tveganje za okužbo z *Neisserio meningitidis* tipov W-135 in Y.
- odmerek prejeli pred več kot približno 1 letom in pri vas ali vašem otroku obstaja posebno tveganje za okužbo z *Neisserio meningitidis* tipa A.
- prvi odmerek prejeli pri starosti od 12 do 23 mesecev in pri vas ali vašem otroku obstaja posebno tveganje za okužbo z *Neisserio meningitidis* tipov A, C, W-135 in Y.

Ko boste morali vi ali vaš otrok priti po naslednjo injekcijo, vas bodo o tem obvestili. Če vi ali vaš otrok zamudite predvideno injekcijo, je pomembno, da se dogovorite za drug termin. Zagotovite, da boste vi ali vaš otrok zaključili celotno shemo cepljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh osebah. Med uporabo tega cepiva se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 na 10 odmerkov cepiva):

- vročina
- utrujenost
- glavobol
- občutek zaspanosti
- izguba teka
- razdražljivost
- oteklina, bolečine in pordelost na mestu injiciranja.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 na 10 odmerkov cepiva):

- podplutba (hematom) na mestu injiciranja
- želodčne in prebavne težave, npr. driska, bruhanje in slabost s siljenjem na bruhanje
- izpuščaj (pri dojenčkih).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 na 100 odmerkov cepiva):

- izpuščaj
- koprivnica

- srbenje
- jok
- omotica
- boleče mišice
- bolečine v rokah in nogah
- splošno slabo počutje
- težave s spanjem
- poslabšano zaznavanje, zlasti na koži
- reakcije na mestu injiciranja, npr. srbenje, občutek toplote ali omrtnosti, ali trda bula
- alergijska reakcija.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 na 1000 odmerkov cepiva):

- napadi (vročinski krči), povezani z visoko telesno temperaturo.

Neznana: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- oteklina in rdečina na mestu injiciranja; zajame lahko večjo površino okončine, v katero je bilo injicirano cepivo
- povečane bezgavke
- huda alergijska reakcija.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Nimenrix

- Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne zamrzujte.
- Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Nimenrix

- Učinkovine so:
 - Po rekonstituciji vsebuje 1 odmerek (0,5 ml):

Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine A ¹	5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine C ¹	5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine W-135 ¹	5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine Y ¹	5 mikrogramov
¹ konjugiran na nosilno beljakovino tetanusnega toksoida	44 mikrogramov
- Pomožne snovi so:
 - V prašku: saharoza in trometamol
 - V vehiklu: natrijev klorid (glejte poglavje 2 "Cepivo Nimenrix vsebuje natrij") in voda za injicije.

Izgled cepiva Nimenrix in vsebina pakiranja

Cepivo Nimenrix vsebuje prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Cepivo Nimenrix je na voljo kot bel prašek ali pogača v stekleni viali z enkratnim odmerkom in kot bister in brezbarven vehikel v viali.

Prašek in vehikel je treba pred uporabo zmešati skupaj. Tako zmešano cepivo je bistra, brezbarvna raztopina.

Cepivo Nimenrix je na voljo v pakiranjih po 50.

Imetnik dovoljenja za promet s cepivom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet s cepivom:

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

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet s cepivom:

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva

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

България

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

Magyarország

Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 201 100

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

Portugal

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

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf
Simi: + 354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

To cepivo je namenjeno samo za intramuskularno uporabo. Ne dajajte ga intravaskularno, intradermalno ali subkutano.

Če je cepivo Nimenrix uporabljeno sočasno z drugimi cepivi, ga je treba injicirati na drugo mesto.

Cepiva Nimenrix se ne sme mešati z drugimi cepivi.

Navodilo za rekonstitucijo cepiva, pri katerem je vehikel v vialah:

Cepivo Nimenrix je treba rekonstituirati tako, da se celotno vsebino vial z vehiklom doda v vialo s praškom.

1. Izvlecite celotno vsebino vial z vehiklom in dodajte vehikel v vialo s praškom.
2. Mešanico dobro pretresite, dokler se prašek popolnoma ne raztopi v vehiklu.

Rekonstituirano cepivo je bistra, brezbarvna raztopina.

Rekonstituirano cepivo je treba pred uporabo pregledati glede tujih delcev in/ali spremenjenega fizičnega videza. Če opazite eno ali drugo, morate cepivo zavreči.

Cepivo je treba uporabiti takoj po rekonstituciji.

Za injiciranje cepiva je treba uporabiti novo iglo.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.