

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimenrix poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Meningokokkengroep A, C, W-135 en Y geconjugeerd vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat 1 dosis (0,5 ml):

<i>Neisseria meningitidis</i> -groep A polysacharide ¹	5 microgram
<i>Neisseria meningitidis</i> -groep C polysacharide ¹	5 microgram
<i>Neisseria meningitidis</i> -groep W-135 polysacharide ¹	5 microgram
<i>Neisseria meningitidis</i> -groep Y polysacharide ¹	5 microgram
¹ geconjugeerd aan tetanustoxoïddragereiwit	44 microgram

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.
Het poeder of cake is wit.
Het oplosmiddel is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nimenrix is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen vanaf 6 weken oud tegen invasieve meningokokkenziekten veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*-groep A, C, W-135, en Y.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Nimenrix dient te worden gebruikt volgens beschikbare officiële aanbevelingen.

Primaire immunisatie

Zuigelingen van 6 weken tot 6 maanden oud: er dienen twee doses van elk 0,5 ml te worden toegediend, met een tussenperiode van 2 maanden tussen de doses.

Zuigelingen vanaf 6 maanden, kinderen, adolescenten en volwassenen: er dient één dosis van 0,5 ml te worden toegediend.

Een extra primaire dosis Nimenrix kan voor sommige personen passend worden geacht (zie rubriek 4.4).

Boosterdoses

Na het voltooien van de primaire immunisatiekuur bij zuigelingen van 6 weken tot 12 maanden oud dient op de leeftijd van 12 maanden een booster dosis te worden toegediend, met een tussenperiode van ten minste 2 maanden na de laatste vaccinatie met Nimenrix (zie rubriek 5.1).

Bij eerder gevaccineerde personen van 12 maanden of ouder mag Nimenrix worden toegediend als een booster dosis als zij de primaire vaccinatie hebben gekregen met een geconjugerd of niet-geconjugerd polysaccharide meningokokkenvaccin (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Wijze van toediening

Immunisatie dient alleen te worden uitgevoerd door intramusculaire injectie.

Bij zuigelingen is de aanbevolen injectieplaats het anterolaterale deel van de dij. Bij personen vanaf 1 jaar oud is de aanbevolen injectieplaats het anterolaterale deel van de dij of deltapier (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nimenrix mag in geen geval intravasculair, intradermaal of subcutaan worden geïnjecteerd.

Het is goede klinische praktijkvoering wanneer voorafgaand aan de vaccinatie de medische geschiedenis wordt gecontroleerd (met name wat betreft eerdere vaccinaties en mogelijk voorkomen van ongewenste effecten) en er een lichamelijk onderzoek wordt uitgevoerd.

Adequate medische behandeling en toezicht dienen altijd direct beschikbaar te zijn voor het geval er zich een zeldzame anafylactische reactie voordoet na toediening van het vaccin.

Bijkomende ziekte

Vaccinatie met Nimenrix dient te worden uitgesteld bij personen die lijden aan een acute ernstige febriele aandoening. De aanwezigheid van een lichte infectie zoals een verkoudheid hoeft niet te leiden tot uitstel van de vaccinatie.

Syncope

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie, in het bijzonder bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verschillende neurologische klachten zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Nimenrix dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij personen met trombocytopenie of een andere stollingsstoornis aangezien bij deze patiënten een bloeding kan ontstaan na intramusculaire toediening.

Immunodeficiëntie

Het is te verwachten dat er bij patiënten die behandeld worden met immuunsuppressiva of patiënten met immuundeficiëntie mogelijk geen adequate immuunrespons wordt opgewekt.

Personen met familiale complementdeficiënties (bijv. C5- of C3-deficiënties) en personen die behandelingen ondergaan die terminale complementactivatie remmen (bijv. eculizumab) hebben een verhoogd risico op invasieve ziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groepen A, C, W-135 en Y, zelfs als zij antilichamen ontwikkelen na vaccinatie met Nimenrix.

Bescherming tegen meningokokkenziekte

Nimenrix biedt alleen bescherming tegen *Neisseria meningitidis*-groep A, C, W-135 en Y. Het vaccin biedt geen bescherming tegen andere *Neisseria meningitidis*-groepen.

Mogelijk wordt niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunrespons geïnduceerd.

Effect van eerdere vaccinatie met niet-geconjugerd polysacharide meningokokkenvaccin

Personen die zijn gevaccineerd met een niet-geconjugerd polysacharide meningokokkenvaccin en 30 tot 42 maanden later zijn gevaccineerd met Nimenrix hadden lagere geometrische gemiddelde titers (GMT's) gemeten met een serum-bactericide-assay met gebruik van konijn-complement (rSBA) dan personen die niet waren gevaccineerd met enig meningokokkenvaccin in de voorgaande 10 jaar (zie rubriek 5.1). De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend.

Effect van pre-vaccinatie antilichaam tegen tetanustoxoïd

De veiligheid en immunogeniciteit van Nimenrix is onderzocht terwijl het in het tweede jaar van het leven tegelijkertijd of opeenvolgend werd toegediend met een vaccin dat difterie- en tetanustoxoïden, acellulaire pertussis, geïnactiveerde poliovirussen (1, 2 en 3), hepatitis B oppervlakteantigeen en *Haemophilus influenzae* type b polyribosylribosefosfaat geconjugerd aan tetanustoxoïd bevatte (DTaP-HBV-IPV/Hib). De toediening van Nimenrix een maand na het DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin resulteerde in lagere rSBA GMT's tegen groepen A, C en W-135 vergeleken met gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze gegevens is onbekend.

Immuunrespons bij zuigelingen van 6 maanden tot 12 maanden oud

Een enkelvoudige dosis, toegediend op de leeftijd van 6 maanden, ging gepaard met lagere humaan-serum-complement-bactericide-assay (hSBA)-titers tegen groepen W-135 en Y, vergeleken met drie doses die werden toegediend op de leeftijd van 2, 4 en 6 maanden (zie rubriek 5.1). De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend. Als een zuigeling van 6 maanden tot 12 maanden oud naar verwachting een verhoogd risico op invasieve meningokokkenziekte heeft als gevolg van blootstelling aan groepen W-135 en Y dient toediening van een tweede primaire dosis Nimenrix na een tussenperiode van twee maanden te worden overwogen.

Immuunresponsen bij peuters van 12- 14 maanden

Peuters in de leeftijd van 12-14 maanden hadden vergelijkbare rSBA-responsen op groepen A, C, W-135 en Y één maand na één dosis Nimenrix of één maand na twee doses Nimenrix die werden gegeven met een tussenperiode van twee maanden.

Een eenmalige dosis ging gepaard met lagere hSBA-titers voor groepen W-135 en Y vergeleken met twee doses die werden gegeven met een tussenperiode van twee maanden. Na één dosis of twee doses werden vergelijkbare responsen op groepen A en C waargenomen (zie rubriek 5.1). De klinische relevantie van de bevindingen is onbekend. Als een peuter naar verwachting een verhoogd risico op invasieve meningokokkenziekte heeft als gevolg van blootstelling aan groepen W-135 en Y, dient toediening van een tweede dosis Nimenrix na een tussenperiode van twee maanden te worden overwogen. Wat betreft afname van antilichaamtiters tegen groep A of groep C na een eerste dosis Nimenrix bij kinderen van 12 tot 23 maanden is te vinden onder "Persistentie van bactericide-antilichaamtiters in serum".

Persistentie van bactericide-antilichaamtiter in serum

Volgend op een toediening van Nimenrix is er een afname van bactericide-antilichaamtiter tegen groep A in serum gemeten met hSBA (zie rubriek 5.1). De klinische relevantie van de afname van hSBA antilichaamtiter tegen groep A is onbekend. Echter, als een individu naar verwachting een verhoogd risico heeft om blootgesteld te worden aan groep A en een dosis van Nimenrix meer dan ongeveer een jaar eerder toegediend heeft gekregen, kan worden overwogen een booster-dosis toe te dienen.

Na verloop van tijd werd een afname in antilichaamtiter waargenomen voor de groepen A, C, W-135 en Y. De klinische relevantie van de afnemende antilichaamtiter is onbekend. Een booster-dosis zou overwogen kunnen worden bij personen die op peuterleeftijd gevaccineerd zijn en die een hoog risico op blootstelling blijven houden aan meningokokkenziekte veroorzaakt door groepen A, C, W-135 of Y (zie rubriek 5.1).

Effect van Nimenrix op anti-tetanus-antilichaam-concentraties

Hoewel een toename van de concentraties anti-tetanus-toxoïd-(TT) antilichaam werd waargenomen na vaccinatie met Nimenrix, is Nimenrix geen substituut voor tetanusimmunisatie.

Er is geen effect op de respons op TT of in significante mate op de veiligheid wanneer Nimenrix tegelijkertijd of één maand voor een TT-bevattend vaccin wordt toegediend in het tweede levensjaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar boven de leeftijd van 2 jaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nimenrix kan bij zuigelingen gelijktijdig gegeven worden met gecombineerde DTaP-HBV-IPV/Hib vaccins en met 10-valent pneumokokkenconjugaatvaccin.

Vanaf 1 jaar en ouder kan Nimenrix gelijktijdig worden gegeven met een van de volgende vaccins: hepatitis A- (HAV) en hepatitis B- (HBV) vaccins, mazelen-bof-rubella-(MMR)vaccin, mazelen-bof-rubella-varicella-(MMRV) vaccin, 10-valent pneumokokkenconjugaatvaccin of seizoensgebonden griepvaccin zonder adjuvans.

In het tweede levensjaar kan Nimenrix ook gelijktijdig worden toegediend met gecombineerde DTaP vaccins (difterie, tetanus, acellulaire pertussis), waaronder een combinatie van DTaP-vaccins met HBV, IPV of Hib zoals het DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin en 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin.

Bij personen in de leeftijd van 9 tot 25 jaar kan Nimenrix gelijktijdig worden gegeven met recombinant bivalent [type 16 en 18] vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV2).

Waar mogelijk dienen Nimenrix en een TT-bevattend vaccin, zoals het DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin, tegelijkertijd te worden toegediend. Anders dient Nimenrix ten minste één maand voor het TT bevattende vaccin te worden toegediend.

Een maand na gelijktijdige toediening met een 10-valent pneumokokken-conjugaatvaccin werden lagere geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC's) en opsonofagocytoseassay- (OPA-) antilichaam-GMT's waargenomen voor één pneumokokken-serotype (18 C geconjugerd aan tetanustoxoïd-transporteiwit). De klinische relevantie van deze gegevens is onbekend. Er was geen invloed van gelijktijdige toediening op de immunoresponsen op de andere negen pneumokokkenserotypen.

Een maand na gelijktijdige toediening met een gecombineerd tetanustoxoïd, gereduceerd difterietoxoïd en acellulaire pertussis (geadsorbeerd) (Tdap)-vaccin bij personen in de leeftijd van 9 tot 25 jaar werden lagere GMC's waargenomen voor elk pertussisantigeen (pertussistoxoïd [PT], filamenteus hemagglutinine [FHA] en pertactine [PRN]). Meer dan 98% van de personen had

anti-PT-, FHA- of PRN-concentraties boven de afkapdrempelwaarden van de assay. De klinische relevantie van deze gegevens is onbekend. Er was geen invloed van gelijktijdige toediening op de immuunresponsen op Nimenrix of de tetanus- of difterieantigenen in Tdap.

Als Nimenrix tegelijk met een ander injecteerbaar vaccin moet worden toegediend, dienen de vaccins altijd te worden geïnjecteerd op verschillende injectieplaatsen.

Het is mogelijk dat bij patiënten met een immunosuppressieve behandeling geen adequate respons wordt geïnduceerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Nimenrix bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Nimenrix dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap wanneer dat duidelijk noodzakelijk is en de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Nimenrix in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Nimenrix dient alleen te worden gebruikt tijdens de borstvoeding wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies uitgevoerd om de effecten van Nimenrix te onderzoeken op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Echter, sommige van de bijwerkingen vermeld onder rubriek 4.8 "Bijwerkingen" kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van Nimenrix, dat wordt weergegeven in de onderstaande tabel, is als volgt gebaseerd op gegevenssets van twee klinische onderzoeken:

- Een samengevoegde analyse van gegevens van 9.621 personen die een enkelvoudige dosis Nimenrix kregen toegediend. Dit totaal omvatte 3.079 peuters (12 maanden tot 23 maanden), 909 kinderen van 2 tot 5 jaar oud, 990 kinderen van 6 tot 10 jaar oud, 2.317 adolescenten (11 tot en met 17 jaar) en 2.326 volwassenen (18 tot 55 jaar).
- Gegevens uit een onderzoek bij zuigelingen in de leeftijd van 6 tot 12 weken op het moment van de eerste dosis (onderzoek MenACWY-TT-083), waarin 1.052 kinderen ten minste 1 dosis van een primaire serie van 2 of 3 doses Nimenrix kregen en 1.008 kinderen een booster dosis kregen op een leeftijd van ongeveer 12 maanden.

Veiligheidsgegevens zijn ook geëvalueerd in een afzonderlijk onderzoek waarin een enkelvoudige dosis Nimenrix werd toegediend aan 274 personen van 56 jaar en ouder.

Lokale en algemene bijwerkingen

In de leeftijdsgroepen van 6-12 weken en die van 12-14 maanden die 2 doses Nimenrix kregen met een tussenperiode van 2 maanden, gingen de eerste en tweede dosis gepaard met een vergelijkbare lokale en systemische reactogeniciteit.

Het lokale en algemene bijwerkingenprofiel van een boosterdosis Nimenrix gegeven aan personen in de leeftijd van 12 maanden tot en met 30 jaar na primaire vaccinatie met Nimenrix of andere geconjugeerde of niet-geconjugeerde polysacharide meningokokkenvaccins was vergelijkbaar met het lokale en algemene bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen na primaire vaccinatie met Nimenrix, met uitzondering van gastro-intestinale symptomen (waaronder diarree, braken en misselijkheid), die zeer vaak voorkwamen bij personen van 6 jaar en ouder.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Gemelde bijwerkingen worden vermeld volgens de volgende frequentie categorieën:

Zeer vaak:	($\geq 1/10$)
Vaak:	($\geq 1/100, < 1/10$)
Soms:	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Zelden:	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Zeer zelden:	($< 1/10.000$)
Niet bekend:	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 1 laat de gerapporteerde bijwerkingen zien uit onderzoeken bij personen van 6 weken tot 55 jaar oud en uit postmarketing ervaring. Bijwerkingen gerapporteerd bij personen >55 jaar oud waren gelijk aan die geobserveerd bij jongere volwassenen.

Tabel 1 Bijwerkingen in tabelvorm per systeem/orgaan klasse		
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verlies van eetlust
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Prikkelbaarheid
	Soms	Slapeloosheid Huilen
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Suf voelen, Hoofdpijn
	Soms	Hypo-esthesie Duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Diarree Braken, Misselijkheid*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Pruritus Rash**
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Soms	Myalgie Pijn in ledematen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Koorts, Zwelling op de injectieplaats Pijn op de injectieplaats Roodheid op de injectieplaats Vermoeidheid
	Vaak	Injectieplaatshematoom*
	Soms	Malaise

	Niet bekend***	Injectieplaatsinduratie Pruritus op de injectieplaats Warmte van de injectieplaats Anesthesie van de injectieplaats Uitgebreide zwelling van een ledemaat op de injectieplaats, vaak geassocieerd met erytheem, waarbij soms het nabijgelegen gewricht ook betrokken is, of zwelling van het hele geïnjecteerde ledemaat
--	----------------	--

* Misselijkheid en hematoom op de injectieplaats kwamen bij zuigelingen voor met de frequentie "Soms"

** Rash kwam bij zuigelingen voor met de frequentie "Vaak"

*** Bijwerking postmarketing geïdentificeerd

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, meningokokkenvaccins, ATC-code: J07AH08

Werkingsmechanisme

Anti-capsulaire-meningokokken-antilichamen beschermen tegen door meningokokken veroorzaakte ziekten via complement-gemedieerde bactericide activiteit. Nimenrix induceert de productie van bactericide antilichamen tegen capsulaire polysachariden van *Neisseria meningitidis* groep A, C, W-135 en Y gemeten via testen waarbij gebruik gemaakt wordt van rSBA of hSBA.

Immunogeniciteit bij zuigelingen

Er zijn twee klinische onderzoeken bij zuigelingen uitgevoerd, MenACWY-TT-083 en MenACWY-TT-087.

In MenACWY-TT-083 werd de eerste dosis toegediend op de leeftijd van 6 tot 12 weken, de tweede dosis werd toegediend na een interval van 2 maanden en de derde (booster)dosis werd gegeven op de leeftijd van ongeveer 12 maanden. DTaP-HBV-IPV/Hib en een 10-valent pneumokokkenvaccin werden tegelijkertijd toegediend. Nimenrix veroorzaakte een bactericide antilichaamrespons tegen de 4 meningokokkengroepen. De respons tegen groep C was niet-inferieur ten opzichte van de respons veroorzaakt door de geregistreerde MenC-CRM- en MenC-TT-vaccins op basis van percentages met rSBA-titers ≥ 8 na 1 maand na de tweede dosis. Zie tabel 2.

Tabel 2: Bactericide antilichaam responsen (rSBA* en hSBA) bij zuigelingen na twee doses gegeven met een interval van 2 maanden en na een booster dosis op de leeftijd van 12 maanden (studie MenACWY-TT-083)**

Meningo- kokken- groep	Vaccin- groep		rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95%- BI)	GMT (95%-BI)	N	≥8 (95%-BI)	GMT (95%-BI)
A	Nimenrix	Na dosis 2 ⁽¹⁾	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Na booster ⁽¹⁾	462	99,6% (98,4; 99,9)	1.561 (1.412; 1.725)	214	99,5% (97,4;100)	1.007 (836;1.214)
C	Nimenrix	Na dosis 2 ⁽¹⁾	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1.308 (1.052; 1.627)
		Na booster ⁽¹⁾	463	99,8% (98,8; 100)	1.177 (1.059; 1.308)	221	99,5% (97,5; 100)	4.992 (4.086; 6.100)
	MenC- CRM vaccin	Na dosis 2 ⁽¹⁾	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1.079)	202	100% (98,2; 100)	3.188 (2.646; 3.841)
		Na booster ⁽¹⁾	446	98,4% (96,8; 99,4)	1.051 (920; 1.202)	216	100% (98,3; 100)	5.438 (4.412; 6.702)
	MenC- TT vaccin	Na dosis 2 ⁽¹⁾	457	100% (99,2; 100)	1.188 (1.080; 1.307)	226	100% (98,4; 100)	2.626 (2.219; 3.109)
		Na booster ⁽¹⁾	459	100% (99,2; 100)	1.960 (1.776; 2.163)	219	100% (98,3; 100)	5.542 (4.765; 6.446)
W	Nimenrix	Na dosis 2 ⁽¹⁾	455	99,1% (97,8; 99,8)	1.605 (1.383; 1.862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Na booster ⁽¹⁾	462	99,8% (98,8; 100)	2.777 (2.485; 3.104)	218	100% (98,3; 100)	5.123 (4.504; 5.826)
Y	Nimenrix	Na dosis 2 ⁽¹⁾	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Na booster ⁽¹⁾	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2.954 (2.498; 3.493)

De analyse van immunogeniciteit werd uitgevoerd op de eerste according-to-protocol (ATP) cohort voor immunogeniciteit.

*rSBA-testen uitgevoerd bij Public Health England (PHE)-laboratoria in het Verenigd Koninkrijk

**hSBA getest bij GSK-laboratoria

⁽¹⁾ bloedmonsters afgenomen 21 tot 48 dagen na vaccinatie

Gegevens uit MenACWY-TT-083 ondersteunen de extrapolatie van de immunogeniciteitsgegevens en dosering voor zuigelingen van 12 weken tot 6 maanden oud.

In MenACWY-TT-087 kregen zuigelingen ofwel een enkelvoudige primaire dosis op de leeftijd van 6 maanden, gevolgd door een booster dosis op de leeftijd van 15-18 maanden (DTPa-IPV/Hib en een 10-valent pneumokokkenconjugaatvaccin werden op beide vaccinatiepunten gelijktijdig toegediend) of drie primaire doses op de leeftijd van 2, 4 en 6 maanden, gevolgd door een booster dosis op de leeftijd van 15-18 maanden. Een enkelvoudige primaire dosis, toegediend op de leeftijd van 6 maanden, induceerde robuuste rSBA-responsen tegen groepen A, C, W-135 en Y, gemeten als het percentage personen met rSBA-titers ≥ 8 . Deze responsen waren vergelijkbaar met die na de laatste dosis van een reeks van drie primaire doses. Een booster dosis induceerde robuuste responsen, vergelijkbaar tussen de twee doseringsgroepen, tegen alle vier de meningokokkengroepen.

De bactericide antilichaamresponsen bij zuigelingen van 6 maanden oud, gemeten één maand na een enkelvoudige primaire dosis, voorafgaand aan een booster dosis en één maand na een booster dosis, worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Bactericide antilichaamresponsen (rSBA* en hSBA**) bij zuigelingen na één dosis op de leeftijd van 6 maanden en na een booster dosis op de leeftijd van 15-18 maanden (Onderzoek MenACWY-TT-087)							
Meningo kokken-groep		rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95%-BI)	GMT (95%-BI)	N	≥ 8 (95%-BI)	GMT (95%-BI)
A	Na dosis 1 ⁽¹⁾	163	98,80% (95,6; 99,9)	1332,9 (1035,2; 1716,2)	59	98,30% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Vóór booster	131	81,70% (74; 87,9)	125,3 (84,4; 186,1)	71	66,20% (54; 77)	21 (14; 32)
	Na booster ⁽¹⁾	139	99,30% (96,1; 100)	2762,3 (2310,3; 3302,8)	83	100% (95,7; 100)	1416 (1140; 1758)
C	Na dosis 1 ⁽¹⁾	163	99,40% (96,6; 100)	591,6 (482,3; 725,8)	66	100% (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Vóór booster	131	65,60% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,20% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Na booster ⁽¹⁾	139	99,30% (96,1; 100)	2525,2 (2102,1; 3033,3)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W	Na dosis 1 ⁽¹⁾	163	93,90% (89; 97)	1255,9 (917; 1720)	47	87,20% (74,3; 95,2)	137 (78; 238)
	Vóór booster	131	77,90% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Na booster ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	3144,7 (2636,9; 3750,4)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Na dosis 1 ⁽¹⁾	163	98,80% (95,6; 99,9)	1469,9 (1186,5; 1821)	52	92,30% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Vóór booster	131	88,50% (81,8; 93,4)	106,4 (76,4; 148,1)	61	98,40% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Na booster ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	2748,6 (2301,4; 3282,6)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

De analyse van immunogeniciteit werd uitgevoerd op het eerste according-to-protocol (ATP) cohort voor immunogeniciteit.

*rSBA-testen uitgevoerd bij Public Health England (PHE)-laboratoria in het Verenigd Koninkrijk

**hSBA getest bij Neomed, Laval, Canada

⁽¹⁾ bloedmonsters afgenomen 1 maand na vaccinatie

De bactericide activiteit in serum werd ook gemeten met gebruik van hSBA als een secundair eindpunt. Hoewel met beide doseringsschema's vergelijkbare responsen tegen groep A en C werden waargenomen, ging een enkelvoudige primaire dosis bij zuigelingen van 6 maanden gepaard met lagere hSBA-responsen tegen groepen W-135 en Y, gemeten als het percentage personen met hSBA-titers ≥ 8 [respectievelijk 87,2% (95%-BI: 74,3; 95,2) en 92,3% (95%-BI: 81,5; 97,9)], vergeleken met drie primaire doses op de leeftijd van 2, 4, en 6 maanden [respectievelijk 100% (95% BI- 96,6; 100) en 100% (95%-BI: 97,1; 100)] (zie rubriek 4.4). Na een booster dosis waren de hSBA-titers tegen alle vier de serogroepen vergelijkbaar tussen de twee doseringsschema's.

Immunogeniciteit bij peuters van 12-23 maanden oud

In de klinische studies MenACWY-TT-039 en MenACWY-TT-040 induceerde een eenmalige dosis Nimenrix rSBA-responsen tegen de vier meningokokkengroepen, met een reactie tegen groep C die vergelijkbaar was met de opgewekte respons van het geregistreerde MenC-CRM-vaccin op basis van percentages met rSBA-titers ≥ 8 (tabel 4).

Tabel 4: Bactericide antilichaamresponsen (rSBA*) bij peuters van 12-23 maanden oud

Meningokokken-groep	Vaccin-groep	Studie MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾			Studie MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		N	≥ 8 (95%-BI)	GMT (95%-BI)	N	≥ 8 (95%-BI)	GMT (95%-BI)
A	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	2.205 (2.008; 2.422)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3.170 (2.577; 3.899)
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1.021)
	MenC-CRM-vaccin	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2.682 (2.453; 2.932)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4.022 (3.269; 4.949)
Y	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2.729 (2.473; 3.013)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3.168 (2.522; 3.979)

De analyse van immunogeniciteit werd uitgevoerd op de ATP-cohorten voor immunogeniciteit.

⁽¹⁾ bloedmonsters afgenomen 42 tot 56 dagen na vaccinatie

⁽²⁾ bloedmonsters afgenomen 30 tot 42 dagen na vaccinatie

* getest in GSK-laboratoria

In studie MenACWY-TT-039 werd als een secundair eindpunt bactericide activiteit in serum ook gemeten met behulp van hSBA (tabel 5).

Tabel 5: Bactericide antilichaamresponsen (hSBA*) bij peuters van 12-23 maanden oud

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

De analyse van immunogeniciteit vond plaats op ATP-cohorten voor immunogeniciteit.

(1) bloedmonsters afgenomen 42 tot 56 dagen na vaccinatie

* getest in GSK-laboratoria

In studie MenACWY-TT-104 werd de immuunrespons onderzocht na één dosis of twee doses Nimenrix gegeven met een tussenperiode van 2 maanden één maand na de laatste vaccinatie. Nimenrix wekte bactericideresponsen op tegen alle vier groepen die vergelijkbaar waren op basis van percentages met rSBA-titer ≥8 en GMT na één dosis of twee doses (tabel 6).

Tabel 6: Bactericide antilichaamresponsen (rSBA*) bij peuters van 12-14 maanden oud

Meningokokken-groep	Vaccin-groep	Tijdstip	Studie MenACWY-TT-104 (1)		
			N	≥8 (95%-BI)	GMT (95%-BI)
A	Nimenrix 1 dosis	Na dosis 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1.118; 1.847)
		Na dosis 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1.176 (922; 1.501)
	Nimenrix 2 doses	Na dosis 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1.275 (970; 1.675)
C	Nimenrix 1 dosis	Na dosis 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)
		Na dosis 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)
	Nimenrix 2 doses	Na dosis 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)
W-135	Nimenrix 1 dosis	Na dosis 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2.120 (1.601; 2.808)
		Na dosis 2	150	100% (97,6; 100)	3.533 (2.914; 4.283)
	Nimenrix 2 doses	Na dosis 1	158	94,9% (90,3; 97,8)	2.030 (1.511; 2.728)

Y	Nimenrix 1 dosis	Na dosis 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1.285)
	Nimenrix 2 doses	Na dosis 1	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1.258)
		Na dosis 2	150	99,3% (96,3; 100)	1.134 (944; 1.360)

De analyse van immunogeniciteit werd uitgevoerd op de according-to-protocol (ATP) cohort voor immunogeniciteit

⁽¹⁾ bloedmonsters afgenomen 21-48 dagen na vaccinatie

* getest in Public Health England-laboratoria

In studie MenACWY-TT-104 werd de bactericide activiteit in serum gemeten met gebruik van hSBA als een secundair eindpunt. Nimenrix wekte bactericideresponsen op tegen groepen W-135 en Y die hoger waren op basis van percentage met hSBA-titer ≥ 8 wanneer twee doses werden gegeven vergeleken met één dosis. Vergelijkbare responsen werden waargenomen op basis van percentage met hSBA-titer ≥ 8 met groepen A en C (tabel 7).

Tabel 7: Bactericide antilichaamresponsen (hSBA*) bij peuters van 12-14 maanden oud

Meningokokken-groep	Vaccin-groep	Tijdstip	Studie MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥ 8 (95%-BI)	GMT (95%-BI)
A	Nimenrix 1 dosis	Na dosis 1	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (87; 160)
	Nimenrix 2 doses	Na dosis 1	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98; 180)
		Na dosis 2	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
C	Nimenrix 1 dosis	Na dosis 1	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
	Nimenrix 2 doses	Na dosis 1	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Na dosis 2	69	100% (94,8; 100)	1.753 (1.278; 2.404)
W-135	Nimenrix 1 dosis	Na dosis 1	72	62,5% (50,3; 73,6)	27 (16; 47)
	Nimenrix 2 doses	Na dosis 1	61	68,9% (55,7; 80,1)	26 (16; 43)
		Na dosis 2	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1.041)

Y	Nimenrix 1 dosis	Na dosis 1	71	67,6% (55,5; 78,20)	41 (24; 71)
	Nimenrix 2 doses	Na dosis 1	56	64,3% (50,4; 76,6)	32 (18; 58)
		Na dosis 2	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)

De analyse van immunogeniciteit werd uitgevoerd op de according-to-protocol (ATP) cohort voor immunogeniciteit

⁽¹⁾ bloedmonsters afgenomen 21-48 dagen na vaccinatie

* getest in GSK-laboratoria

Persistentie van de immuunrespons werd onderzocht door rSBA en hSBA te meten tot 5 jaar bij kinderen die initieel waren gevaccineerd in studie MenACWY-TT-027 (tabel 8).

Tabel 8: 5-jaarspersistentiegegevens bij peuters van 12-23 maanden oud tijdens vaccinatie (studie MenACWY-TT-032; extensie van studie 027)

Me-ningo-kok-ken-groep	Vaccin-groep	Tijds-punt (jaar)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95%-BI)	GMT (95%-BI)	N	≥8 (95%-BI)	GMT (95%-BI)
A	Nimenrix	4	45	64,4% (48,8; 78,1)	35,1 (19,4; 63,4)	44	52,3% (36,7; 67,5)	8,8 (5,4; 14,2)
		5	49	73,5% (58,9; 85,1)	37,4 (22,1; 63,2)	45	35,6% (21,9; 51,2)	5,2 (3,4; 7,8)
C	Nimenrix	4	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		5	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
	MenC-CRM-vaccin	4	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		5	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
W-135	Nimenrix	4	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		5	49	34,7% (21,7; 49,6)	18,2 (9,3; 35,3)	46	82,6% (68,6; 92,2)	59,7 (35,1; 101)
Y	Nimenrix	4	45	62,2% (46,5; 76,2)	44,9 (22,6; 89,3)	41	87,8% (73,8; 95,9)	74,6 (44,5; 125)
		5	49	42,9% (28,8; 57,8)	20,6 (10,9; 39,2)	45	80,0% (65,4; 90,4)	70,6 (38,7; 129)

Persistentie van immunogeniciteit werd geanalyseerd met gebruikmaking van jaar 5 van het ATP-cohort. Een onzuiverheid in de selectie hoofdzakelijk als gevolg van revaccinatie van personen met MenC rSBA-titers <8 en hun uitsluiting van daaropvolgende tijds-punt(en) kan hebben geleid tot een overschatting van de titers.

*rSBA-testen uitgevoerd in de PHE-laboratoria in het Verenigd Koninkrijk

** getest in GSK-laboratoria

Immunogeniciteit bij kinderen van 2-10 jaar oud

In MenACWY-TT-081 werd aangetoond dat Nimenrix niet-inferieur is aan een ander geregistreerd MenC-CRM-vaccin op basis van de vaccinrespons op groep C (respectievelijk 94,8% (95%-BI: 91,4; 97,1) en 95,7% (95%-BI: 89,2; 98,8)). De GMT was lager in de Nimenrix-groep (2.795 (95%-BI: 2.393; 3.263)) versus het MenC-CRM-vaccin (5.292 (95%-BI: 3.815; 7.340)).

In MenACWY-TT-038 werd aangetoond dat Nimenrix niet-inferieur was vergeleken met het geregistreerde ACWY-PS-vaccin op basis van de vaccinrespons op de vier groepen (A, C, W-135 en Y) (zie tabel 9).

Tabel 9: Bactericide antilichaamresponsen (rSBA*) op Nimenrix en het ACWY-PS-vaccin bij kinderen van 2-10 jaar oud 1 maand na de vaccinatie (studie MenACWY-TT-038)

Me-ningo-kokken-groep	Nimenrix			ACWY-PS-vaccin		
	N	VR (95%-BI)	GMT (95%-BI)	N	VR (95%-BI)	GMT (95%-BI)
A	594	89,1% (86,3; 91,5)	6.343 (5.998; 6.708)	192	64,6% (57,4; 71,3)	2.283 (2.023; 2.577)
C	691	96,1% (94,4; 97,4)	4.813 (4.342; 5.335)	234	89,7% (85,1; 93,3)	1.317 (1.043; 1.663)
W-135	691	97,4% (95,9; 98,4)	11.543 (10.873; 12.255)	236	82,6% (77,2; 87,2)	2.158 (1.815; 2.565)
Y	723	92,7% (90,5; 94,5)	10.825 (10.233; 11.452)	240	68,8% (62,5; 74,6)	2.613 (2.237; 3.052)

De analyse van immunogeniciteit vond plaats op ATP-cohorten voor immunogeniciteit.

VR: vaccinrespons gedefinieerd als het deel van de personen met:

- rSBA-titers ≥ 32 voor initieel seronegatieve personen (d.w.z. pre-vaccinatie rSBA-titer < 8)
- ten minste 4-voudige toename van rSBA-titers van pre- tot postvaccinatie voor initieel seropositieve personen (d.w.z. pre-vaccinatie rSBA-titer ≥ 8)

* getest in GSK-laboratoria

Persistentie van de immuunrespons werd onderzocht bij kinderen die initieel waren gevaccineerd in MenACWY-TT-081 (tabel 10).

Tabel 10: Persistentiegegevens over 44 maanden bij kinderen van 2-10 jaar oud bij vaccinatie (studie MenACWY-TT-088; extensie van studie 081)

Me-ningo-kokken-groep	Vaccin-groep	Tijds-punt (maanden)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95%-BI)	GMT (95%-BI)	N	≥ 8 (95%-BI)	GMT (95%-BI)
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)
	MenC-CRM-vaccin	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)

De analyse van immunogeniciteit is uitgevoerd op het ATP-cohort op persistentie aangepast voor elk tijds punt.

*rSBA-testen uitgevoerd in de PHE-laboratoria in het Verenigd Koninkrijk

** getest in GSK-laboratoria

Persistentie van de immuunrespons beoordeeld door hSBA te meten 1 jaar na vaccinatie tijdens studie MenACWY-TT-027 bij kinderen 6-10 jaar oud die initieel waren gevaccineerd (tabel 11) (zie rubriek 4.4).

Tabel 11: 1 maand post-vaccinatie en 1-jaarspersistentiegegevens (hSBA*) bij kinderen van 6-10 jaar oud

Me-ningo-kokken - groep	Vaccin-groep	1 maand post-vaccinatie (studie MenACWY-TT-027)			1 jaar persistentie (studie MenACWY-TT-028)		
		N	≥8 (95% BI)	GMT (95% BI)	N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)
A	Nimenrix	105	80,0 % (71,1; 87,2)	53,4 (37,3; 76,2)	104	16,3% (9,8; 24,9)	3,5 (2,7; 4,4)
	ACWY-PS	35	25,7% (12,5;43,3)	4,1 (2,6;6,5)	35	5,7% (0,7;19,2)	2,5 (1,9;3,3)
C	Nimenrix	101	89,1% (81,3;94,4)	156 (99,3;244)	105	95,2% (89,2;98,4)	129 (95,4;176)
	ACWY-PS	38	39,5% (24,0;56,6)	13,1 (5,4;32,0)	31	32,3% (16,7;51,4)	7,7 (3,5;17,3)
W-135	Nimenrix	103	95,1% (89,0;98,4)	133 (99,9;178)	103	100% (96,5;100)	257 (218;302)
	ACWY-PS	35	34,3% (19,1;52,2)	5,8 (3,3;9,9)	31	12,9% (3,6;29,8)	3,4 (2,0;5,8)
Y	Nimenrix	89	83,1% (73,7;90,2)	95,1 (62,4;145)	106	99,1% (94,9;100)	265 (213;330)
	ACWY-PS	32	43,8% (26,4;62,3)	12,5 (5,6;27,7)	36	33,3% (18,6;51,0)	9,3 (4,3;19,9)

De analyse van immunogeniciteit vond plaats op het ATP-cohort voor persistentie.

* getest in GSK-laboratoria

Immunogeniciteit bij adolescenten van 11-17 jaar oud en volwassenen van ≥18 jaar oud

In twee klinische studies uitgevoerd bij adolescenten van 11-17 jaar oud (studie MenACWY-TT-036) en bij volwassenen van 18-55 jaar oud (studie MenACWY-TT-035) werd één dosis van Nimenrix of één dosis van het ACWY-PS-vaccin toegediend.

Nimenrix bleek immunologisch niet-inferieur te zijn aan het ACWY-PS-vaccin op basis van de vaccinrespons zoals hierboven gedefinieerd (tabel 12).

Tabel 12: Bactericide antilichaamresponsen (rSBA*) op Nimenrix en het ACWY-PS-vaccin bij adolescenten van 11-17 jaar oud en volwassenen ≥ 18 jaar oud 1 maand na vaccinatie

Studie (Leeftijds-groep)	Me-ningo-kokken-groep	Nimenrix			ACWY-PS-vaccin		
		N	VR (95%-BI)	GMT (95%-BI)	N	VR (95%-BI)	GMT (95%-BI)
Studie	A	553	85,4% (82,1; 88,2)	5.928 (5.557; 6.324)	191	77,5% (70,9; 83,2)	2.947 (2.612; 3.326)

Studie (Leeftijdsgroep)	Me-ningo-kok-ken-groep	Nimenrix			ACWY-PS-vaccin		
		N	VR (95%-BI)	GMT (95%-BI)	N	VR (95%-BI)	GMT (95%-BI)
MenACWY-TT-036 (11-17 jaar)	C	642	97,4% (95,8; 98,5)	13.110 (11.939; 14.395)	211	96,7% (93,3; 98,7)	8.222 (6.807; 9.930)
	W-135	639	96,4% (94,6; 97,7)	8.247 (7.639; 8.903)	216	87,5% (82,3; 91,6)	2.633 (2.299; 3.014)
	Y	657	93,8% (91,6; 95,5)	14.086 (13.168; 15.069)	219	78,5% (72,5; 83,8)	5.066 (4.463; 5.751)
Studie MenACWY-TT-035 (18-55 jaar)	A	743	80,1% (77,0; 82,9)	3.625 (3.372; 3.897)	252	69,8% (63,8; 75,4)	2.127 (1.909; 2.370)
	C	849	91,5% (89,4; 93,3)	8.866 (8.011; 9.812)	288	92,0% (88,3; 94,9)	7.371 (6.297; 8.628)
	W-135	860	90,2% (88,1; 92,1)	5.136 (4.699; 5.614)	283	85,5% (80,9; 89,4)	2.461 (2.081; 2.911)
	Y	862	87,0% (84,6; 89,2)	7.711 (7.100; 8.374)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4.314 (3.782; 4.921)

De analyse van immunogeniciteit vond plaats op ATP-cohorten voor immunogeniciteit.

VR: vaccinrespons

* getest in GSK-laboratoria

Persistentie van de immuunrespons werd onderzocht tot 5 jaar na vaccinatie bij adolescenten die in studie MenACWY-TT-036 Nimenrix hadden ontvangen (tabel 13).

Tabel 13 5-jaarspersistentiegegevens (rSBA*) bij adolescenten van 11-17 jaar oud tijdens vaccinatie

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

De analyse van immunogeniciteit vond plaats op ATP-cohorten voor persistentie, aangepast voor elk tijds-punt.

* rSBA-testen uitgevoerd in de PHE-laboratoria in het Verenigd Koninkrijk.

Persistentie van de immuunrespons geëvalueerd door hSBA tot 5 jaar na vaccinatie in studie MenACWY-TT-052 bij adolescenten en volwassenen die initieel waren gevaccineerd (tabel 14) (zie rubriek 4.4).

Tabel 14: 1 maand post-vaccinatie (studie MenACWY-TT-052) en 5-jaar (studie MenACWY-TT-059) persistentiegegevens (hSBA*) bij adolescenten en volwassenen van 11-25 jaar oud

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

De analyse van immunogeniciteit vond plaats op het ATP-cohort voor persistentie aangepast voor elk tijdstpunt.
* getest in GSK-laboratoria

In een aparte studie (MenACWY-TT-085) werd een eenmalige dosis van Nimenrix toegediend aan 194 Libanese volwassenen van 56 jaar en ouder (waaronder 133 in de leeftijd van 56-65 jaar en 61 ouder dan 65 jaar). Het percentage personen met rSBA-titers (gemeten in laboratoria van GSK) ≥ 128 voorafgaand aan vaccinatie varieerde van 45% (groep C) tot 62% (groep Y). Een maand na vaccinatie varieerde het percentage van alle gevaccineerden met een rSBA-titer ≥ 128 van 93% (groep C) tot 97% (groep Y). Een maand na vaccinatie varieerde het percentage in de subgroep > 65 jaar met een rSBA-titer ≥ 128 van 90% (groep A) tot 97% (groep Y).

Boosterrespons voor personen die eerder zijn ingeënt met een geconjugerd meningokokkenvaccin tegen *Neisseria meningitidis*

Nimenrix boostervaccinatie bij personen voorheen geprimeerd met een monovalent (MenC-CRM) of een quadrivalent conjugaat meningokokkenvaccin (MenACWY-TT) werd onderzocht bij personen vanaf 12 maanden oud die een boostervaccinatie ontvingen. Er werden robuuste anamnestiche responsen naar het antigeen/de antigenen in het priming vaccin waargenomen.

Respons van Nimenrix bij personen die eerder zijn ingeënt met een niet-geconjugerd polysaccharidevaccin tegen *Neisseria meningitidis*

In studie MenACWY-TT-021 uitgevoerd in personen van 4,5-34 jaar oud werd de immunogeniciteit van Nimenrix toegediend tussen 30 en 42 maanden na de vaccinatie met een ACWY-PS-vaccin vergeleken met de immunogeniciteit van Nimenrix toegediend aan op leeftijd gematchte personen die in de voorgaande 10 jaar niet zijn ingeënt met een meningokokkenvaccin. Een immuunrespons (rSBA-titer ≥ 8) werd waargenomen tegen alle groepen (A, C, W-135, Y) bij alle personen ongeacht de meningokokken-vaccin-geschiedenis. De rSBA GMT's waren significant lager bij personen die 30-42 maanden voor Nimenrix een dosis ACWY-PS-vaccin hadden ontvangen; 100% van de proefpersonen bereikte echter rSBA-titers ≥ 8 voor alle 4 de meningokokken groepen (A, C, W-135, Y) (zie rubriek 4.4).

Kinderen (2-17 jaar) met anatomische of functionele asplenie

Studie MenACWY-TT-084 vergeleek de immuunresponsen op twee doses Nimenrix, die met een tussenperiode van twee maanden werden gegeven, tussen 43 proefpersonen van 2-17 jaar oud met anatomische of functionele asplenie en 43 op leeftijd gemaakte proefpersonen met een normale miltfunctie. Een maand na de eerste dosis van het vaccin en een maand na de tweede dosis hadden vergelijkbare percentages proefpersonen in de twee groepen rSBA-titers $\geq 1:8$ en $\geq 1:128$ en hSBA-titers $\geq 1:4$ en $\geq 1:8$.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van lokale verdraagbaarheid, acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteiten vruchtbaarheid..

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

sucrose
trometamol

Oplosmiddel:

natriumchloride
water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Na reconstitutie:

Na reconstitutie dient het vaccin onmiddellijk te worden gebruikt. Alhoewel afgeraden wordt om te wachten, is stabiliteit aangetoond gedurende 8 uur bij 30°C na reconstitutie. Indien het vaccin niet binnen 8 uur wordt gebruikt, mag het niet meer worden toegediend.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in een injectieflacon (type I glas) met een stop (butylrubber) en oplosmiddel in een voorgevulde spuit met een stop (butylrubber).
Verpakkingsgrootten van 1 en 10 met of zonder naald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

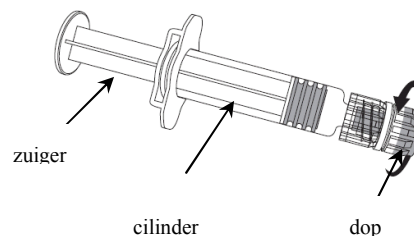
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor reconstitutie van het vaccin met het oplosmiddel in een voorgevulde spuit

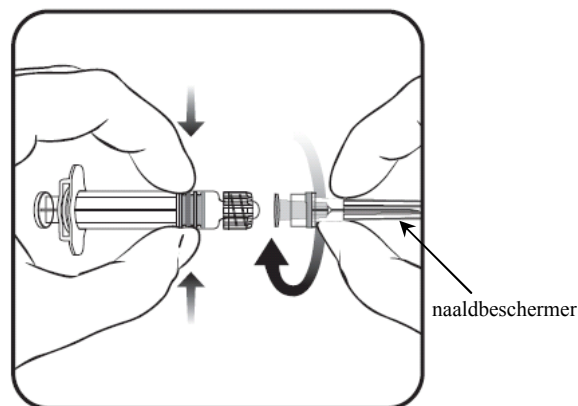
Nimenrix moet worden gereconstitueerd door de hele inhoud in de voorgevulde spuit van het oplosmiddel aan de injectieflacon met het poeder toe te voegen.

Raadpleeg het plaatje hieronder om de naald aan de spuit te bevestigen. Echter, de bij Nimenrix bijgeleverde spuit kan enigszins verschillen (zonder schroefdraad) van de spuit beschreven in de afbeelding. In dat geval dient de naald zonder draaien te worden bevestigd.

1. Houd de **cilinder** van de spuit in een hand (vermijd het om de zuiger vast te houden), draai het dopje van de spuit door het tegen de klok in te draaien.



2. Om de naald op de spuit te bevestigen, draai de naald met de klok mee op de spuit totdat u een weerstand voelt (zie afbeelding).



3. Verwijder de naaldbeschermer, wat soms een beetje stroef kan gaan.

4. Voeg het oplosmiddel toe aan het poeder. Na de toevoeging van het oplosmiddel aan het poeder dient het mengsel goed te worden geschud totdat het poeder volledig is opgelost in het oplosmiddel.

Het gereconstitueerde vaccin is een heldere kleurloze oplossing.

Het gereconstitueerde vaccin dient voor toediening visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of verandering van het fysieke uiterlijk. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen, voer het vaccin dan af.

Na reconstitutie dient het vaccin onmiddellijk te worden gebruikt.

Om het vaccin toe te dienen, dient een nieuwe naald te worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17

1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 April 2012
Datum van laatste verlenging: 16 februari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.