

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nimenrix prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem v předplněné injekční stříkačce  
Konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W-135 a Y

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci 1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

<i>Neisseria meningitidis</i> A polysacharidum <sup>1</sup>	5 mikrogramů
<i>Neisseria meningitidis</i> C polysacharidum <sup>1</sup>	5 mikrogramů
<i>Neisseria meningitidis</i> W-135 polysacharidum <sup>1</sup>	5 mikrogramů
<i>Neisseria meningitidis</i> Y polysacharidum <sup>1</sup>	5 mikrogramů

<sup>1</sup>konjugováno na proteinový nosič tetanický toxoid 44 mikrogramů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem.

Prášek je bílý.

Rozpouštědlo je čiré, bezbarvé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Nimenrix je indikován k aktivní imunizaci osob od 12 měsíců věku a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému *Neisseria meningitidis* skupiny A, C, W-135 a Y.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Nimenrix se má podávat v souladu s dostupnými oficiálními doporučeními.

Základní očkování:

K imunizaci se používá jedna dávka 0,5 ml rekonstituované vakcíny.

Přeočkování:

Nimenrix lze podat jako druhou (booster) dávku subjektům, které byly dříve očkovány obyčejnou polysacharidovou meningokokovou vakcínou (viz body 4.4 a 5.1).

Nutnost podání druhé dávky u osob primárně očkovaných vakcínou Nimenrix nebyla dosud stanovena (viz body 4.4. a 5.1).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost vakcíny Nimenrix u dětí mladších 12 měsíců nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Starší populace

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se osob ve věku > 55 let.

## Způsob podání

Imunizace se provádí pouze intramuskulární injekcí, nejlépe do deltového svalu.

U dětí ve věku 12 až 23 měsíců lze vakcínu rovněž aplikovat do anterolaterální strany stehna (viz body 4.4 a 4.5).

Instrukce týkající se rekonstituce léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Nimenrix se nesmí za žádných okolností podávat intravaskulárně, intradermálně ani subkutánně.

Podle zásad správné klinické praxe předchází očkování zhodnocení anamnézy (zejména s ohledem na předchozí očkování a možný výskyt nežádoucích účinků) a klinické vyšetření.

Pro případ vzácné anafylaktické reakce po podání vakcíny musí být vždy k dispozici příslušná lékařská péče a dohled.

Očkování vakcínou Nimenrix je třeba odložit u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Lehká infekce, jako je např. nachlazení, by neměla být důvodem k odložení očkování.

Během jakéhokoliv očkování, nebo dokonce před ním, může dojít zejména u dospívajících v důsledku psychogenní reakce na injekční jehlu k synkopě (mdlobě). Tato reakce může být doprovázena závažnými neurologickými příznaky, jako je přechodná porucha zraku, parestezie a tonicko-klonické záchvaty končetin během zotavení. Je důležité přijmout příslušná opatření, aby při mdlobách nedošlo k poranění.

Nimenrix je třeba podávat s opatrností osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou krevní srážlivosti, protože po intramuskulární aplikaci může dojít u těchto osob ke krvácení.

Nimenrix poskytuje ochranu pouze proti *Neisseria meningitidis* skupiny A, C, W-135 a Y. Tato vakcína nechrání proti žádným jiným skupinám *Neisseria meningitidis*.

K vyvolání protektivní imunitní odpovědi nemusí dojít u všech očkováných osob.

Lze očekávat, že u pacientů léčených imunosupresivou nebo u pacientů s imunodeficiencí nemusí dojít k vyvolání odpovídající imunitní odpovědi.

Bezpečnost a imunogenicita nebyla hodnocena u pacientů se zvýšenou citlivostí k meningokokové infekci způsobené určitými onemocněními, jako jsou deficeence terminálního komplementu a anatomická nebo funkční asplenie. U těchto osob nemusí dojít k vyvolání odpovídající imunitní odpovědi.

Osoby dříve očkované obyčejnou polysacharidovou meningokokovou vakcínou a poté s odstupem 30 až 42 měsíců vakcínou Nimenrix měly nižší geometrický průměr titerů protilátek (GTM - geometric means titres) měřených pomocí analýzy baktericidních protilátek v séru za použití králičího komplementu (rSBA) ve srovnání s osobami, které nebyly očkovány žádnou meningokokovou vakcínou během předchozích 10 let (viz bod 5.1). Klinický význam těchto pozorování není známý.

#### Vliv protilátek proti tetanu přítomných před očkováním

Bezpečnost a imunogenicitu vakcíny Nimenrix byla hodnocena při následném nebo společném podání spolu s vakcínou DTaP-HBV-IPV/Hib v druhém roce života. Podání vakcíny Nimenrix jeden měsíc po vakcíně DTaP-HBV-IPV/Hib vedlo k nižším rSBA GMT proti MenA, MenC a MenW-135 (viz bod 4.5). Klinický význam těchto pozorování není známý. Reaktogenita hlášená při podání vakcín společně nebo následně byla podobná jako reaktogenita zaznamenaná po podání druhé (booster) dávky vakcíny DTaP-HBV-IPV/Hib v průběhu druhého roku života.

#### Vliv vakcíny Nimenrix na koncentraci protilátek proti tetanu

Ačkoli po očkování vakcínou Nimenrix bylo pozorováno zvýšení koncentrace protilátek proti tetanickému toxoidu (TT), přípravek Nimenrix nenahrazuje očkování proti tetanu.

Podávání vakcíny Nimenrix společně s vakcínou obsahující TT, nebo jeden měsíc před jejím podáním během druhého roku života nemělo vliv na odpověď na TT ani významně neovlivnilo bezpečnost. Pro osoby starší než 2 roky nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Perzistence titrů sérových baktericidních protilátek proti MenA

Studie s vakcínou Nimenrix prokázaly rychlý pokles (měřeno po 12 měsících a později po očkování) titrů sérových baktericidních protilátek proti MenA, když byl při analýze použitý lidský komplement (hSBA) (viz bod 5.1).

Klinický význam rychlého poklesu titrů protilátek hSBA-MenA není znám. Pokud se však u určitého pacienta očekává vyšší riziko expozice MenA a pokud mu byla podána první dávka vakcíny Nimenrix před více než rokem, lze zvážit podání druhé dávky. Dostupné údaje naznačují, že druhá dávka vyvolá anamnestickou imunitní odpověď na všechny čtyři typy meningokoků obsažené ve vakcíně.

V současné době jsou dostupné informace týkající se bezpečnosti druhé dávky velmi limitované.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nimenrix lze podávat společně s jakoukoli z následujících očkovacích látek: vakcíny proti hepatitidě A (HAV) a hepatitidě B (HBV), vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR), vakcína proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím (MMRV), desetivalenční pneumokoková konjugovaná vakcína nebo neadjuvovaná vakcína proti sezónní chřipce.

Nimenrix lze rovněž podávat společně s kombinovanými vakcínami proti záškrtu, tetanu a černému kašli (acelulární pertuse) během druhého roku života, včetně kombinace vakcín DTaP s vakcínou proti hepatitidě B, dětské obrně (inaktivovaná vakcína) nebo *Haemophilus influenzae* typu b, jako je vakcína DTaP-HBV-IPV/Hib.

Kdykoli je to možné, mají se vakcína Nimenrix a vakcína obsahující TT, jako je např. vakcína DTaP-HBV-IPV/Hib, podávat společně, nebo je třeba přípravek Nimenrix podat alespoň jeden měsíc před podáním vakcíny obsahující TT. Následné podání vakcíny Nimenrix jeden měsíc po vakcíně DTaP-HBV-IPV/Hib vedlo k nižším GMT proti MenA, MenC a MenW-135. Klinický význam těchto pozorování není znám, protože nejméně 99,4% subjektů (N=178) mělo rSBA titry  $\geq 8$  v každé skupině (A, C, W-135, Y) (viz bod 4.4).

Jeden měsíc po společném podání s desetivalenční pneumokokovou konjugovanou vakcínou byly pozorovány nižší GMC a OPA (opsonophagocyt assay) GMT protilátek u jednoho pneumokokového sérotypu (sérotypu 18C konjugovaného na transportní protein pro tetanický toxoid). Klinický význam tohoto pozorování není znám. Nebyl pozorován žádný vliv společného podávání na dalších devět pneumokokových sérotypů.

Pokud se vakcína Nimenrix podává spolu s jinou injekční vakcínou, je třeba vakcíny aplikovat do různých míst.

U pacientů léčených imunosupresivou lze očekávat, že nemusí dojít k vyvolání dostatečné imunitní odpovědi.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

K dispozici jsou pouze omezené zkušenosti týkající se použití vakcíny Nimenrix u těhotných žen.

Studie se zvířaty nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryo/fetální vývoj, porod ani postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Nimenrix by se měl v těhotenství použít pouze, pokud je to nezbytně nutné a pokud možné výhody převáží možná rizika pro plod.

### Kojení

Není známo, zda se Nimenrix vylučuje do mateřského mléka.

Nimenrix by se měl při kojení použít pouze pokud možné výhody převáží možná rizika.

### Fertilita

Studie se zvířaty nenaznačují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv vakcíny Nimenrix na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Některé nežádoucí účinky uvedené v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ však mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil uvedený níže je založený na souhrnné analýze 8 108 subjektů, které byly v rámci klinických studií očkovány jednou dávkou vakcíny Nimenrix. Tato souhrnná analýza zahrnuje údaje od 2 237 batolat (12 měsíců až 23 měsíců), 1 809 dětí (2 až 10 let), 2 011 dospívajících (11 až 17 let) a 2 051 dospělých ( $\geq 18$  let).

Ve všech věkových skupinách byly nejčastěji hlášenými lokálními nežádoucími účinky po očkování bolest (24,1 % až 39,9 %), zarudnutí (14,3 % až 33,0 %) a otok (11,2 % až 17,9 %).

Ve věkových skupinách 12-23 měsíců a 2-5 let byly nejčastěji hlášené celkové nežádoucí účinky po očkování podrážděnost (36,2 % a 7,5 %), spavost (27,8 % a 8,8 %), ztráta chuti k jídlu (20,7 % a 6,3 %) a horečka (17,6 % a 6,5 %).

Ve věkových skupinách 6-10, 11-17 a  $\geq 18$  let byly nejčastěji hlášené celkové nežádoucí účinky po očkování bolest hlavy (13,3 %, 16,1 % a 17,6 %), únava (13,8 %, 16,3 % a 16,4 %), gastrointestinální příznaky (7,5 %, 6,4 % a 6,3 %) a horečka (7,5 %, 4,1 % a 4,0 %).

### Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií zahrnutých do souhrnné analýzy bezpečnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

Nežádoucí účinky jsou zaznamenány podle následujících kategorií četností:

Velmi časté: ( $\geq 1/10$ )

Časté: (≥1/100 až <1/10)  
 Méně časté: (≥1/1 000 až <1/100)  
 Vzácné: (≥1/10 000 až <1/1 000)  
 Velmi vzácné: (<1/10 000)

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Ztráta chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Podrážděnost
	Méně časté	Nespavost, pláč
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Spavost, bolest hlavy
	Méně časté	Hypestezie, závrať
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastrointestinální příznaky (včetně průjmu, zvracení a nauzey)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Svědění, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Myalgie, bolest končetin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Horečka, otok, bolest a zarudnutí v místě vpichu injekce, únava
	Časté	Hematom v místě vpichu injekce
	Méně časté	Malátnost, reakce v místě vpichu injekce (včetně indurace, svědění, zteplání a necitlivosti)

#### 4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, meningokokové vakcíny, ATC kód: J07AH08

#### Mechanismus účinku

Antikapsulární meningokokové protilátky chrání před meningokokovým onemocněním prostřednictvím komplementem zprostředkované baktericidní aktivity. Nimenrix indukuje tvorbu baktericidních protilátek proti kapsulárním polysacharidům skupiny A, C, W-135 a Y, hodnocenou pomocí analýzy za použití králičího (rSBA) nebo lidského komplementu (hSBA).

#### Farmakodynamické účinky

Klinický výzkumný program vakcíny Nimenrix zahrnoval 17 klinických studií provedených v 17 zemích po celém světě. Účinnost vakcíny byla odvozena od průkazu imunologické non-inferiority (založené převážně na srovnávacích poměrech s titry rSBA, které jsou alespoň 1:8) vůči registrovaným meningokokovým vakcínám. Imunogenicita byla měřena za použití rSBA nebo hSBA, které jsou biologickými markery protektivní účinnosti proti meningokokům skupin A, C, W-135 a Y.

#### Imunogenicita u batolat ve věku 12-23 měsíců

V klinických studiích MenACWY-TT-039 a MenACWY-TT-040 byla hodnocena imunitní odpověď na očkování buď vakcínou Nimenrix nebo registrovanou konjugovanou (C-CRM<sub>197</sub>) meningokokovou vakcínou (MenC-CRM).

Nimenrix vyvolával baktericidní protilátkovou odpověď proti všem čtyřem skupinám, přičemž odpověď proti skupině C byla srovnatelná s odpovědí vyvolanou registrovanou vakcínou MenC-CRM, pokud jde o titry rSBA  $\geq 8$  (tabulka 1).

**Tabulka 1: Baktericidní protilátková odpověď (rSBA) u batolat ve věku 12-23 měsíců**

Skupina	Odpověď na	Studie MenACWY-TT-039 rSBA <sup>(1)</sup>			Studie MenACWY-TT-040 rSBA <sup>(2)</sup>		
		N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)	N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	2205,0 (2007,8; 2421,6)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3169,9 (2577,2; 3898,8)
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	477,6 (437,3; 521,6)	183	97,3% (93,7; 99,1)	828,7 (672,4; 1021,4)
	vakcína MenC-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212,3 (170,0; 265,2)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691,4 (520,8; 917,9)
W-135	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2681,7 (2453,1; 2931,6)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022,3 (3269,2; 4948,8)
Y	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2729,4 (2472,7; 3012,8)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3167,7 (2521,9; 3978,9)

Analýza imunogenicity byla provedena v ATP (according-to-protocol) kohortách pro imunogenicitu.

<sup>(1)</sup> krevní vzorky byly odebrány 42 až 56 dnů po vakcinaci

<sup>(2)</sup> krevní vzorky byly odebrány 30 to 42 dnů po vakcinaci

Ve studii MenACWY-TT-039 byla jako sekundární cílový parametr hodnocena baktericidní aktivita v séru rovněž s použitím lidského séra jako zdroje komplementu (hSBA) (tabulka 2).

**Tabulka 2: Baktericidní protilátková odpověď (hSBA) u batolat ve věku 12-23 měsíců**

Skupina	Odpověď na	N	Studie MenACWY-TT-039 hSBA <sup>(1)</sup>	
			$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
C	Nimenrix	341	98,5% (96,6; 99,5)	196,0 (175,4; 219,0)
	vakcína MenC-CRM	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)

Analýza imunogenicity byla provedena v ATP kohortě pro imunogenicitu.

<sup>(1)</sup> krevní vzorky byly odebrány 42 až 56 dnů po vakcinaci

#### Imunogenicita u dětí ve věku 2-10 let

Ve dvou srovnávacích studiích prováděných u subjektů ve věku 2-10 let dostala jedna skupina subjektů jednu dávku vakcíny Nimenrix a druhá skupina jako srovnávací přípravek jednu dávku buď registrovanou vakcínou MenC-CRM (studie MenACWY-TT-081) nebo registrované obyčejné polysacharidové vakcíny proti meningokokům skupin A, C, W-135, Y (ACWY-PS) společnosti GlaxoSmithKline Biologicals (studie MenACWY-TT-038 ).

Ve studii MenACWY-TT-038 bylo prokázáno, že Nimenrix je non-inferiorní k registrované vakcíně ACWY-PS, pokud jde o odpověď na vakcínu u všech čtyř skupin (A, C, W-135 a Y) (viz tabulka 3).

Odpověď na vakcínu byla definována jako poměr subjektů s:

- rSBA titry  $\geq 32$  u původně séronegativních subjektů (tj. rSBA titr před vakcinací  $< 8$ )
- alespoň 4násobné zvýšení rSBA titrů u původně séropozitivních subjektů z hodnot před očkováním na hodnoty po očkování (tj. rSBA titr před vakcinací  $\geq 8$ )

Ve studii MenACWY-TT-081 bylo prokázáno, že vakcína Nimenrix byl non-inferiorní k jiné registrované vakcíně MenC-CRM, pokud jde o odpověď na vakcínu ve skupině Men C [94,8% (95% CI: 91,4; 97,1) resp. 95,7% (95% CI: 89,2; 98,8)]; GMT byly nižší ve skupině s vakcínou Nimenrix [2794,8 (95% CI: 2393,5; 3263,3)] ve srovnání s vakcínou MenC-CRM [5291,6 (95% CI: 3814,6; 7340,5)].

**Tabulka 3: Baktericidní protilátková odpověď (rSBA) na vakcínu Nimenrix a vakcínu ACWY-PS u dětí ve věku 2-10 let 1 měsíc po očkování (studie MenACWY-TT-038)**

Skupina	Nimenrix			vakcína ACWY-PS		
	N	VR (95% CI)	GMT (95% CI)	N	VR (95% CI)	GMT (95% CI)
A	638	88,6% (85,8; 90,9)	6309,7 (5979,0; 6658,8)	206	65,5% (58,6; 72,0)	2309,4 (2055,8; 2594,3)
C	732	95,9% (94,2; 97,2)	4983,6 (4514,1; 5502,0)	251	89,6% (85,2; 93,1)	1386,8 (1108,9; 1734,4)
W-135	738	97,4% (96,0; 98,4)	11569,8 (10910,7; 12268,7)	252	82,5% (77,3; 87,0)	2150,6 (1823,9; 2535,8)
Y	771	92,5% (90,4; 94,2)	10886,6 (10310,7; 11494,5)	258	68,6% (62,6; 74,2)	2544,7 (2178,2; 2972,9)

Analýza imunogenicity byla provedena v ATP kohortě pro imunogenicitu.

VR: odpověď na vakcínu (vaccine response)

#### Imunogenicita u dospívajících ve věku 11-17 let a dospělých ve věku $\geq 18$ let

Ve dvou klinických studiích prováděných u dospívajících ve věku 11-14 let (studie MenACWY-TT-036) a u dospělých ve věku 18-55 let (studie study MenACWY-TT-035) byla podávána buď jedna dávka vakcíny Nimenrix nebo jedna dávka vakcíny ACWY-PS.

U dospívajících i dospělých bylo prokázáno, že Nimenrix je imunologicky non-inferiorní k vakcíně ACWY-PS, pokud jde o odpověď na vakcínu, jak je definována výše (tabulka 4). Odpověď na všechny čtyři meningokokové skupiny navozená vakcínou Nimenrix byla buď podobná, nebo vyšší, než odpověď vyvolaná vakcínou ACWY-PS.

**Tabulka 4: Baktericidní protilátková odpověď (rSBA) na vakcínu Nimenrix a vakcínu ACWY-PS u dospívajících ve věku 11-17 let a dospělých ve věku  $\geq 18$  let 1 měsíc po očkování**

Studie (Věkové rozmezí)	Skupina	Nimenrix			vakcína ACWY-PS		
		N	VR (95% CI)	GMT (95% CI)	N	VR (95% CI)	GMT (95% CI)
Studie MenACWY-TT-036 (11-17 let)	A	615	85,4% (82,3; 88,1)	6106,8 (5739,5; 6497,6)	215	79,5% (73,5; 84,7)	3203,0 (2854,1; 3594,6)
	C	719	97,1% (95,6; 98,2)	12645,5 (11531,8; 13866,7)	237	96,6% (93,5; 98,5)	8271,6 (6937,3; 9862,4)
	W-135	717	96,5% (94,9; 97,7)	8390,1 (7777,8; 9050,7)	242	88,0% (83,2; 91,8)	2679,3 (2363,7; 3037,2)



	<b>Y</b>	737	93,1% (91,0; 94,8)	13865,2 (12968,1; 14824,4)	246	78,0% (72,3; 83,1)	5245,3 (4644,2; 5924,1)
<b>Studie MenACWY -TT-035 (18-55 let)</b>	<b>A</b>	743	80,1% (77,0; 82,9)	3624,7 (3371,7; 3896,8)	252	69,8% (63,8; 75,4)	2127,2 (1909,2; 2370,1)
	<b>C</b>	849	91,5% (89,4; 93,3)	8865,9 (8011,0; 9812,0)	288	92,0% (88,3; 94,9)	7371,2 (6297,4; 8628,2)
	<b>W-135</b>	860	90,2% (88,1; 92,1)	5136,2 (4698,8; 5614,3)	283	85,5% (80,9; 89,4)	2461,3 (2081,0; 2911,0)
	<b>Y</b>	862	87,0% (84,6; 89,2)	7710,7 (7100,1; 8373,8)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314,3 (3782,1; 4921,5)

Analýza imunogenicity byla provedena v ATP kohortě pro imunogenicitu.

VR: odpověď na vakcínu

#### Perzistence imunitní odpovědi

Perzistence imunitní odpovědi vyvolané podáním vakcíny Nimenrix byla hodnocena 12 až 42 měsíců po očkování u subjektů ve věku 12 měsíců až 55 let.

Ve všech věkových skupinách byly v okamžiku k hodnocení perzistence pozorované vyšší rSBA GMT než před očkováním u všech čtyř skupin.

Ve všech skupinách (A, C, W-135, Y) byla perzistence protilátek vyvolaných podáním přípravku Nimenrix podobná nebo vyšší než persistence protilátek vyvolaná registrovanými meningokokovými vakcínami (tj. vakcínou MenC-CRM u subjektů ve věku 12-23 let a vakcínou ACWY-PS u subjektů ve věku starších 2 let).

#### Perzistence imunitní odpovědi u batolat

Ve studii MenACWY-TT-048 byla perzistence imunitní odpovědi hodnocena pomocí rSBA a hSBA 2 roky po očkování u batolat primárně očkovaných ve studii MenACWY-TT-039 (tabulka 5). Na rozdíl od pozorované perzistence rSBA-MenA zde došlo k rychlému poklesu hSBA-MenA protilátek (viz bod 4.4).

**Tabulka 5: Údaje týkající se dvouleté perzistence u batolat ve věku 12-23 při očkování**

Skupina	Odpověď na	rSBA			hSBA		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
<b>A</b>	<b>Nimenrix</b>	181	97,8% (94,4; 99,4)	420,3 (356,1; 495,9)	183	23,0% (17,1; 29,7)	3,8 (3,2; 4,5)
<b>C</b>	<b>Nimenrix</b>	186	88,2% (82,6; 92,4)	98,1 (77,7; 123,8)	175	86,9% (80,9; 91,5)	50,2 (38,7; 65,1)
	<b>vakcína MenC- CRM</b>	29	69,0% (49,2; 84,7)	53,5 (25,5; 112,0)	19	52,6% (28,9; 75,6)	10,4 (4,4; 22,8)
<b>W-135</b>	<b>Nimenrix</b>	188	98,9% (96,2; 99,9)	369,9 (342,0; 460,5)	180	91,1% (86,0; 94,8)	77,7 (61,8; 97,6)
<b>Y</b>	<b>Nimenrix</b>	188	97,9% (94,6; 99,4)	396,6 (324,0; 485,5)	154	87,0% (80,7; 91,9)	58,1 (44,5; 75,8)

Analýza imunogenicity byla provedena v ATP kohortě pro perzistenci.

#### Perzistence imunitní odpovědi u dětí ve věku 6-10 let

Ve studii MenACWY-TT-028 byla perzistence imunitní odpovědi hodnocena pomocí hSBA jeden rok po očkování u dětí ve věku 6-10 let primárně očkovaných ve studii MenACWY-TT-027 (tabulka 6) (viz bod 4.4).

**Tabulka 6: Údaje 1 měsíc po očkování a perzistence 1 rok po očkování u dětí ve věku 6-10 let**

Skupina	Odpověď na	1 měsíc po očkování			Perzistence 1 rok po očkování		
		N	≥8 (95%CI)	GMT (95%CI)	N	≥8 (95%CI)	GMT (95%CI)
A	Nimenrix	105	80,0 % (71,1; 87,2)	53,4 (37,3; 76,2)	104	16,3% (9,8; 24,9)	3,5 (2,7; 4,4)
	ACWY-PS	35	25,7% (12,5;43,3)	4,1 (2,6;6,5)	35	5,7% (0,7;19,2)	2,5 (1,9;3,3)
C	Nimenrix	101	89,1% (81,3;94,4)	155,8 (99,3;244,3)	105	95,2% (89,2;98,4)	129,5 (95,4;175,9)
	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)	133,5 (99,9;178,4)	103	100% (96,5;100)	256,7 (218,2;301,9)
	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;145,1)	106	99,1% (94,9;100)	265,0 (213,0;329,6)
	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)

Analýza imunogenicity byla provedena v ATP kohortě pro perzistenci.

#### Persistence imunitní odpovědi u dospívajících

Ve studii MenACWY-TT-043 byla perzistence imunitní odpovědi hodnocena 2 roky po očkování u dospívajících primárně očkovaných ve studii MenACWY-TT-036 (tabulka 7). Primární výsledky této studie viz tabulka 4.

**Tabulka 7: Údaje týkající se dvouleté persistence (rSBA) u dospívajících ve věku 11-17 let při vakcinaci**

Skupina	Nimenrix			vakcína ACWY-PS		
	N	≥8 (95%CI)	GMT (95%CI)	N	≥8 (95%CI)	GMT (95%CI)
A	445	99,8% (98,8; 100)	1517,4 (1399,7; 1645,1)	144	100% (97,5; 100)	810,6 (695,9; 944,3)
C	447	99,3% (98,1; 99,9)	1121,9 (996,9; 1262,6)	145	98,6% (95,1; 99,8)	1499,0 (1119,6; 2006,8)
W-135	447	99,6% (98,4; 99,9)	2070,6 (1869,6; 2293,0)	143	95,1% (90,2; 98,0)	442,6 (341,8; 573,0)
Y	447	100% (99,2; 100)	3715,9 (3409,3; 4049,9)	142	97,2% (92,9; 99,2)	1090,3 (857,7; 1386,1)

Analýza imunogenicity byla provedena v ATP kohortě pro perzistenci.

#### Perzistence imunitní odpovědi u dospívajících a dospělých ve věku 11-25 let

Ve studii MenACWY-TT-059 byla perzistence imunitní odpovědi hodnocena pomocí hSBA 1 rok po očkování u dospívajících a dospělých ve věku 11-25 let primárně očkovaných ve studii MenACWY-TT-052 (tabulka 8) (viz bod 4.4).

**Tabulka 8: Údaje 1 měsíc po očkování a perzistence 1 rok po očkování u dospívajících a dospělých ve věku 11-25 let**

Skupina	1 měsíc po očkování			Perzistence 1 rok po očkování		
	N	≥8 (95%CI)	GMT (95%CI)	N	≥8 (95%CI)	GMT (95%CI)
A	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
C	359	96,1% (93,5; 97,9)	532,0 (423,8; 667,8)	336	94,9% (92,0; 97,0)	172,0 (142,5; 207,4)
W-135	334	91,0% (87,4; 93,9)	116,8 (96,8; 141,0)	327	98,5% (96,5; 99,5)	197,5 (173,0; 225,5)
Y	364	95,1% (92,3; 97,0)	246,0 (207,7; 291,4)	356	97,8% (95,6; 99,0)	271,8 (237,5; 311,2)

Analýza imunogenicity byla provedena v ATP kohortě pro perzistenci.

#### Imunitní paměť

Ve studii MenACWY-TT-014 bylo hodnoceno vyvolání imunitní paměti jeden měsíc po podání pětiny dávky vakcíny ACWY-PS (10 µg každého polysacharidu) dětem ve třetím roce života, které byly primárně očkovány ve studii MenACWY-TT-013 vakcínou Nimenrix nebo registrovanou vakcínou MenC-CRM ve věku 12 až 14 měsíců.

Jeden měsíc po podání provokační (challenge) dávky byly GMT vyvolané u subjektů primárně očkových vakcínou Nimenrix zvýšeny 6,5 až 8násobně u skupin A, C, W-135 a Y a ukazovaly, že Nimenrix indukuje imunitní paměť vůči skupinám A, W-135 a Y. Post-challenge GMT rSBA-MenC byly podobné v obou studijních skupinách, což ukazuje, že Nimenrix indukuje obdobnou imunitní paměť vůči skupině C jako registrovaná vakcína MenC-CRM (tabulka 9).

**Tabulka 9: Imunitní odpověď (rSBA) 1 měsíc po provokačním (challenge) očkování u subjektů primárně očkových vakcínou Nimenrix nebo vakcínou MenC-CRM ve věku 12 až 14 měsíců**

Skupina	Odpověď na	Pre-challenge		Post-challenge	
		N	GMT (95%CI)	N	GMT (95%CI)
A	Nimenrix	32	544,0 (325,0; 910,7)	25	3321,9 (2294,2; 4810,0)
C	Nimenrix	31	174,0 (104,8; 288,9)	32	5965,7 (4128,4; 8620,7)
	vakcína MenC-CRM	28	34,4 (15,8; 75,3)	30	5265,2 (3437,3; 8065,1)
W-135	Nimenrix	32	643,8 (394,1; 1051,8)	32	11058,1 (8587,2; 14239,9)
Y	Nimenrix	32	439,8 (274,0; 705,9)	32	5736,6 (4215,9; 7806,0)

Analýza imunogenicity byla provedena v ATP kohortě pro imunogenicitu.

#### Subjekty dříve očkové tradiční polysacharidovou vakcínou proti *Neisseria meningitidis*

Ve studii MenACWY-TT-021 prováděné u subjektů ve věku 4,5-34 let byla imunogenicita vakcíny Nimenrix podávané mezi 30. a 42. měsícem po očkování vakcínou ACWY-PS porovnávána s imunogenicitou vakcíny Nimenrix podané subjektům odpovídajícího věku, které nebyly v předchozích 10 letech očkovány žádnou meningokokovou vakcínou. Imunitní odpověď (rSBA titr ≥8) byla pozorována ve všech skupinách (A, C, W-135, Y) u všech subjektů bez ohledu na anamnézu očkování proti meningokokům. GMT rSBA byly významně nižší u subjektů, které dostaly jednu dávku vakcíny ACWY-PS 30-42 měsíců před podáním vakcíny Nimenrix (tabulka 10) (viz bod 4.4).

**Tabulka 10: Imunitní odpověď (rSBA) 1 měsíc po očkování vakcínou Nimenrix u subjektů podle jejich anamnézy očkování proti meningokokům**

Skupina	Subjekty očkované před 30 až 42 měsíci vakcínou ACWY-PS			Subjekty, které nedostaly v posledních 10 letech žádnou meningokokovou vakcínu		
	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
<b>A</b>	146	100% (97,5; 100)	6868,8 (6044,9; 7805,0)	69	100% (94,8; 100)	13014,9 (10722,2; 15798,0)
<b>C</b>	169	100% (97,8; 100)	1945,8 (1583,3; 2391,1)	75	100% (95,2; 100)	5494,6 (4266,3; 7076,5)
<b>W-135</b>	169	100% (97,8; 100)	4635,7 (3942,5; 5450,7)	75	100% (95,2; 100)	9078,0 (7087,7; 11627,1)
<b>Y</b>	169	100% (97,8; 100)	7799,9 (6682,8; 9103,6)	75	100% (95,2; 100)	13895,5 (11186,2; 17260,9)

Analýza imunogenicity byla provedena v ATP kohortě pro imunogenicitu.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nevyžaduje splnění povinnosti předložit výsledky studií s vakcínou Nimenrix u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci prevence meningokokového onemocnění způsobeného *Neisseria meningitidis* skupiny A, C, W-135 a Y (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Není aplikovatelné.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií lokální snášenlivosti, akutní toxicity, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční a vývojové toxicity a fertility neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Prášek:

Sacharosa  
Trometamol

#### Rozpouštědlo:

Chlorid sodný  
Voda na injekci

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

#### Po rekonstituci:

Po rekonstituci musí být vakcína použita okamžitě. Chemická a fyzikální stabilita byla nicméně po rekonstituci prokázána po dobu 24 hodin při teplotě do 30°C.

#### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek v injekční lahvičce (sklo typu I) se zátkou (butylová pryž) a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce se zátkou (butylová pryž).

Velikost balení 1 a 10, s jehlami nebo bez jehel.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

#### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

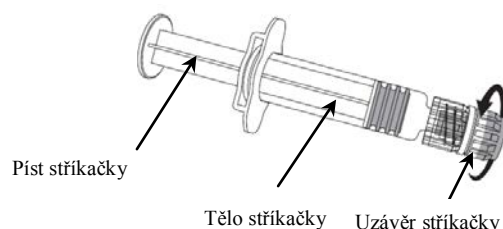
##### Návod pro rekonstituci vakcíny přiloženým rozpouštědlem v předplněné injekční stříkačce

Nimenrix musí být rekonstituován přidáním celého obsahu rozpouštědla z předplněné injekční stříkačky do injekční lahvičky obsahující prášek.

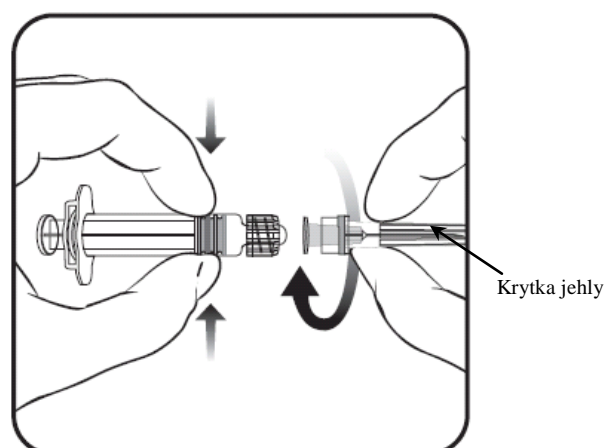
Připojení jehly k injekční stříkačce viz obrázek níže. Injekční stříkačka dodávaná s vakcínou Nimenrix však může být lehce odlišná (bez šroubovacího závitu) od injekční stříkačky popsané na obrázku.

V tomto případě připojte jehlu bez šroubování.

1. Držte **tělo** stříkačky jednou rukou (nedržte stříkačku za píst), odšroubujte uzávěr stříkačky otáčením proti směru hodinových ručiček.



2. Abyste připojil(a) jehlu ke stříkačce, našroubuje jehlu na stříkačku ve směru hodinových ručiček dokud neucítíte, že je pevně připojena (viz obrázek).
3. Odstraňte krytku jehly, což může jít někdy trochu obtížně.



4. Přidejte rozpouštědlo k prášku. Po přidání rozpouštědla k prášku směs protřepávejte, dokud se všechen prášek úplně nerozpustí v rozpouštědle.

Rekonstituovaná vakcína je čirý bezbarvý roztok.

Rekonstituovanou vakcínu je třeba před podáním zkontrolovat pohledem, zda neobsahuje cizí částice a/nebo odchylky od fyzikálního vzhledu. V případě zaznamenání jakýchkoli změn vakcínu znehodnoťte.

Po rekonstituci je nutné vakcínu okamžitě použít.

K podání vakcíny je nutné použít novou jehlu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být znehodnocen v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20.4.2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.