

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

¹geconjugerd aan tetanustoxoïdragereiwit 44 microgram

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nimenrix is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen vanaf 12 maanden en ouder tegen invasieve meningokokkenziekten veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*-groep A, C, W-135 en Y.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Nimenrix moet worden gebruikt volgens beschikbare officiële aanbevelingen.

Primaire vaccinatie:

Een enkelvoudige 0,5 ml dosis van het gereconstitueerde vaccin wordt gebruikt voor immunisatie.

Boostervaccinatie:

Nimenrix kan worden gegeven aan personen die eerder zijn gevaccineerd met een niet-geconjugerd polysacharide meningokokkenvaccin (zie rubriek 4.4 en 5.1).

De noodzaak voor een booster dosis in personen die primair zijn gevaccineerd met Nimenrix is nog niet vastgesteld (zie rubriek 4.4 en 5.1)

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Nimenrix bij kinderen jonger dan 12 maanden zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Immunisatie dient alleen te worden uitgevoerd door intramusculaire injectie bij voorkeur in de deltaspier. Bij kinderen van 12 tot 23 maanden oud mag het vaccin ook worden toegediend in het anterolaterale deel van de dij (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 bestanddelen of voor één 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 moet altijd direct beschikbaar zijn voor het geval er zich een zeldzame anafylactische reactie voordoet na toediening van het vaccin.

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

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.

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

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.

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

De veiligheid en immunogeniciteit zijn niet vastgesteld bij patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor meningokokkeninfectie als gevolg van aandoeningen zoals terminale complementdeficiënties en anatomische of functionele asplenie. In deze personen wordt mogelijk geen adequate immuunrespons geïnduceerd.

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 de konijn-serum-complement-bactericide-assay (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 anti-tetanus-antilichamen

De veiligheid en immunogeniciteit van Nimenrix is onderzocht terwijl het tegelijkertijd of opeenvolgend is toegediend met een DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin in het tweede jaar van het leven. De toediening van Nimenrix een maand na het DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin resulteerde in lagere MenA-, MenC- en MenW-135-rSBA-GMT's (zie rubriek 4.5). Klinische relevantie van deze gegevens is onbekend. De reactogeniciteit gerapporteerd nadat de vaccins tegelijkertijd of na elkaar werden toegediend was vergelijkbaar met de reactogeniciteit gemeld na een booster dosis van een DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin gegeven tijdens het tweede levensjaar.

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 substituuut 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.

Persistentie van bactericide-antilichaamtiter in serum

Studies met Nimenrix hebben een afname van bactericide-antilichaamtiter tegen MenA in serum gemeten met humaan complement in de assay (hSBA) aangetoond (zie rubriek 5.1).

De klinische relevantie van de afname van hSBA-MenA-antilichamen is onbekend. Er is momenteel beperkte informatie beschikbaar over de veiligheid van een booster dosering. Echter, als een individu een verhoogd risico heeft om blootgesteld te worden aan MenA en een dosis van Nimenrix meer dan ongeveer een jaar eerder toegediend heeft gekregen, kan worden overwogen een booster dosis toe te dienen.

De persistentie van antilichamen is onderzocht tot 5 jaar na vaccinatie. Net zoals bij de monovalente Men C-comparator werd een afname in antilichaamtiter waargenomen naarmate de tijd verstreek. 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 serogroepen A, C, W-135 en Y (zie rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nimenrix kan 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 pneumokokken geconjugerd vaccin of seizoensgebonden griepvaccin zonder adjuvans.

Nimenrix kan ook gelijktijdig worden toegediend met een gecombineerd difterie-tetanus-acellulaire pertussisvaccin in het tweede levensjaar, waaronder een combinatie van DTaP-vaccin met hepatitis B, geïnactiveerd polio of *Haemophilus influenzae* type b, zoals het DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin.

Waar mogelijk dienen Nimenrix en een TT-bevattend vaccin, zoals DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin, tegelijkertijd te worden toegediend. Anders moet Nimenrix ten minste één maand voor het TT-bevattend vaccin worden toegediend. Het toedienen van Nimenrix één maand nadat een DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin was toegediend, resulteerde in lagere MenA-, MenC- en MenW-135-GMT's. De klinische relevantie van deze gegevens is onbekend omdat minimaal 99,4% van de personen (N=178) rSBA-titers ≥ 8 hadden voor elke groep (A, C, W-135, Y) (zie rubriek 4.4).

Een maand na gelijktijdige toediening met een 10-valent pneumokokkenconjugaatvaccin werden lagere geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC's) en opsonofagocytoseassay- (OPA-) antilichaam-

GMT's waargenomen voor één pneumokokkenserotype (18 C geconjugeerd aan tetanustoxoidtransporteiwit). De klinische relevantie van deze gegevens is onbekend. Er was geen invloed van gelijktijdige toediening op de andere negen pneumokokkenserotypen.

Als Nimenrix tegelijk met een ander injecteerbaar vaccin moet worden toegediend, moeten de vaccins altijd 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 moet alleen 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 mag alleen 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 hieronder gepresenteerd is gebaseerd op een gepoolde analyse van 8.108 personen die zijn gevaccineerd met één dosis van Nimenrix in klinische studies. Deze gepoolde analyse bevat gegevens van 2.237 peuters (12 maanden tot 23 maanden), 1.809 kinderen (2 tot 10 jaar), 2.011 adolescenten (11 tot en met 17 jaar) en 2.051 volwassenen (18 tot 55 jaar).

In alle leeftijdsgroepen waren de meest gerapporteerde lokale bijwerkingen na vaccinatie pijn (24,1% tot 39,9%), roodheid (14,3% tot 33,0%) en zwelling (11,2% tot 17,9%).

In de 12-23 maanden en 2-5 jaar leeftijdsgroepen waren de meest voorkomende gemelde algemene bijwerkingen na vaccinatie prikkelbaarheid (36,2% en 7,5% respectievelijk), slaperigheid (27,8% en 8,8%

respectievelijk), verlies van eetlust (respectievelijk 20,7% en 6,3%) en koorts (17,6% en 6,5% respectievelijk).

In de 6-10, 11-17 en ≥ 18 jaar leeftijdsgroepen waren de meest gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie hoofdpijn (13,3%, 16,1% en 17,6% respectievelijk), vermoeidheid (13,8%, 16,3% en 16,4% respectievelijk), gastro-intestinale symptomen (7,5%, 6,4% en 6,3% respectievelijk) en koorts (7,5% en 4,1% 4,0% respectievelijk).

In een aparte studie was een eenmalige dosis van Nimenrix toegediend aan 274 personen in de leeftijd van 56 jaar en ouder. Alle bijwerkingen die werden gerapporteerd in deze studie zijn al waargenomen bij jongere leeftijdsgroepen.

Lijst van bijwerkingen

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: ($< 1/10.000$)

Stysteem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Klinische studies		
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	Gastro-intestinale symptomen (waaronder diarree, braken en misselijkheid)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Pruritus, rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Myalgie, pijn in ledematen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Koorts, zwelling, pijn en roodheid op de injectieplaats, vermoeidheid
	Vaak	Injectieplaatshematoom
	Soms	Malaise, injectieplaatsreactie (waaronder induratie, pruritus, warmte, anesthesie)
Postmarketingervaring		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	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

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 complementgemedieerde bactericide activiteit. Nimenrix induceert de productie van bactericide antilichamen tegen capsulaire polysachariden van groep A, C, W-135 en Y gemeten via testen waarbij gebruik gemaakt wordt van konijncomplement (rSBA) of humaan complement (hSBA).

Farmacodynamische effecten

De immunogeniciteit van een dosis Nimenrix is onderzocht bij meer dan 8.000 personen van 12 maanden oud of ouder. Werkzaamheid van het vaccin is gebleken door aan te tonen dat het immunologisch niet minderwaardig is aan de geregistreerde meningokokkenvaccins (hoofdzakelijk gebaseerd op vergelijking van proporties met rSBA-titers van minimaal 8). Immunogeniciteit was onderzocht met het gebruik van rSBA en hSBA wat biomarkers zijn voor beschermende werkzaamheid tegen meningokokkengroepen A, C, W-135 en Y.

Immunogeniciteit bij peuters van 12-23 maanden

In de klinische studies MenACWY-TT-039 en MenACWY-TT-040 werd de immuunrespons op vaccinatie met Nimenrix of een geregistreerd meningokokken-C-CRM₁₉₇-geconjugerd-vaccin (MenC-CRM) onderzocht.

Nimenrix induceerde een bactericide antilichaamrespons tegen de vier groepen, met een reactie tegen groep C die vergelijkbaar was met de opgewekte respons van het geregistreerde MenC-CRM-vaccin op basis van SBA-titers ≥ 8 (tabel 1).

Tabel 1: Bactericide antilichaamresponsen (rSBA*) bij peuters van 12-23 maanden oud

Groep	Respons op	Studie MenACWY-TT-039 rSBA ⁽¹⁾			Studie MenACWY-TT-040 rSBA ⁽²⁾		
		N	≥8 (95% BI)	GMT (95% BI)	N	≥8 (95% BI)	GMT (95% BI)
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)
	MenC-CRM-vaccin	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)

De analyse van immunogeniciteit werd uitgevoerd op de according-to-protocol (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 de bactericide activiteit in serum ook gemeten met behulp van humaan serum als de bron van complement (hSBA (tabel 2)).

Tabel 2: Bactericide antilichaamresponsen (hSBA*) bij peuters van 12-23 maanden oud

Groep	Respons op	N	Studie MenACWY-TT-039 hSBA ⁽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 (175,8; 219)
	MenC-CRM-vaccin	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3,6 (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

Immunogeniciteit bij kinderen van 2-10 jaar

In twee vergelijkende studies uitgevoerd bij kinderen van 2-10 jaar, ontving een groep kinderen een dosis van Nimenrix en de tweede groep ter vergelijking een dosis van een geregistreerd CRM-MenC-vaccin (studie MenACWY-TT-081) of van het geregistreerde GlaxoSmithKline Biologicals niet-geconjugerd polysaccharide meningokokkengroep A, C, W-135, Y (ACWY-PS) vaccin (studie MenACWY-TT-038).

In de MenACWY-TT-038-studie 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 3).

De respons op het vaccin werd gedefinieerd als het aandeel van de personen met:

- rSBA-titers ≥ 32 voor aanvankelijk seronegatieve personen (dat wil zeggen, pre-vaccinatie-rSBA-titer < 8)
- ten minste een viervoudig toename van rSBA-titers van pre- tot post-vaccinatie voor aanvankelijk seropositieve personen (dat wil zeggen, pre-vaccinatie-rSBA-titer ≥ 8)

In de MenACWY-TT-081-studie werd aangetoond dat Nimenrix niet-inferieur is aan een ander geregistreerd MenC-CRM-vaccin op basis van de vaccinrespons op de Men-C-groep (94,8% (95% BI: 91,4; 97,1) en 95,7% (95% BI: 89,2; 98,8) respectievelijk). GMT's waren lager in de Nimenrix-groep (2794,8 (95% BI: 2393,5; 3263,3)) versus het MenC-CRM-vaccin (5291,6 (95% BI: 3814,6; 7340,5)).

Tabel 3: Bactericide antilichaamresponsen (rSBA*) op Nimenrix en het ACWY-PS-vaccin bij kinderen in de leeftijd van 2-10 jaar 1 maand na de vaccinatie (studie MenACWY-TT-038)

Groep	Nimenrix			ACWY-PS-vaccin		
	N	VR (95% BI)	GMT (95% BI)	N	VR (95% BI)	GMT (95% BI)
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)

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

VR: vaccinrespons

* getest in GSK-laboratoria

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

In twee klinische studies uitgevoerd bij adolescenten van 11-17 jaar (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.

Bij zowel adolescenten als volwassenen bleek Nimenrix immunologisch niet-inferieur te zijn aan het ACWY-PS-vaccin op basis van de vaccinrespons zoals hierboven gedefinieerd (tabel 4). De respons op de vier meningokokkengroepen geïnduceerd door Nimenrix was of gelijk aan of hoger dan de respons geïnduceerd door het ACWY-PS-vaccin.

Tabel 4: Bactericide antilichaamresponsen (rSBA*) op Nimenrix en het ACWY-PS-vaccin bij adolescenten van 11-17 jaar en volwassenen ≥ 18 jaar oud 1 maand na vaccinatie

Studie (Leeftijdsgroep)	Groep	Nimenrix			ACWY-PS-vaccin		
		N	VR (95% BI)	GMT (95% BI)	N	VR (95% BI)	GMT (95% BI)
Studie MenACWY- TT-036 (11-17 jaar)	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)
	Y	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)
Studie MenACWY- TT-035 (18-55 jaar)	A	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)
	C	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)
	W-135	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)
	Y	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)

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

VR: vaccinrespons

* getest in GSK-laboratoria

In een aparte studie (MenACWY-TT-085) was 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 voor vaccinatie varieerde van 45% (Menc) tot 62% (MenY). Een maand na vaccinatie varieerde het percentage van alle gevaccineerden met een rSBA titer ≥ 128 van 93% (MenA) tot 97% (MenY). Een maand na vaccinatie varieerde het percentage van de subgroep > 65 jaar met een rSBA titer ≥ 128 van 90% (MenA) tot 97% (MenY).

Persistentie van de immuunrespons

De persistentie van de immuunrespons geïnduceerd door Nimenrix werd tot 60 maanden na vaccinatie bij personen van 12 maanden tot 55 jaar oud onderzocht.

Voor alle groepen (A, C, W-135, Y) was de persistentie van de antilichamen geïnduceerd door Nimenrix gelijk aan of hoger dan die geïnduceerd door het geregistreerde meningokokkenvaccin (d.w.z. MenC-CRM-vaccin bij peuters van 12-23 maanden oud en het ACWY-PS-vaccin bij personen ouder dan 2 jaar).

Persistentie van de immuunrespons bij peuters

Bij kinderen die op peuterleeftijd geprimeerd zijn, is de persistentie van de immuunrespons onderzocht door rSBA en hSBA in studies MenACQY-TT-048 en MenACWY-TT-032, respectievelijk tot 4 jaar na primen in studie MenACWY-TT-039 (tabel 5) en tot 5 jaar na primen in studie MenACWY-TT-027 (tabel 6).

Tabel 5: 4-jaarspersistentiegegevens bij peuters van 12-23 maanden tijdens vaccinatie (studie MenACWY-TT-048)

Groep	Respons op	Tijds- punt (jaar)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)	N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)
A***	Nimenrix	3	262	59,9% (53,7; 65,9)	19,3 (15,7; 23,6)	251	35,9% (29,9; 42,1)	5,8 (4,8; 7,0)
		4	224	74,1% (67,9; 79,7)	107,3 (77,6; 148,3)	198	28,8% (22,6; 35,6)	4,9 (4,0; 6,0)
C	Nimenrix	3	262	35,9% (30,1; 42,0)	9,8 (8,1; 11,7)	253	78,3% (72,7; 83,2)	37,8 (29,4; 48,6)
		4	225	40,4% (34,0; 47,2)	12,3 (9,8; 15,3)	209	73,2% (66,7; 79,1)	32,0 (23,8; 43,0)
	MenC- CRM- vaccin	3	46	13,0% (4,9; 26,3)	5,7 (4,2; 7,7)	31	41,9% (24,5; 60,9)	6,2 (3,7; 10,3)
		4	45	35,6% (21,9; 51,2)	13,5 (7,4; 24,5)	32	46,9% (29,1; 65,3)	11,3 (4,9; 25,6)
W-135	Nimenrix	3	261	49,8% (43,6; 56,0)	24,9 (19,2; 32,4)	254	82,3% (77,0; 86,8)	52,0 (41,4; 65,2)
		4	225	49,3% (42,6; 56,1)	30,5 (22,4; 41,5)	165	80,6% (73,7; 86,3)	47,1 (35,7; 62,2)
Y	Nimenrix	3	262	53,8% (47,6; 60,0)	22,3 (17,6; 28,4)	250	72,0% (66,0; 77,5)	33,2 (25,9; 42,5)
		4	225	58,2% (51,5; 64,7)	36,2 (27,1; 48,4)	130	65,4% (56,5; 73,5)	29,8 (20,2; 44,1)

De analyse van immunogeniciteit vond plaats op ATP-cohorten voor persistentie aangepast voor elk tijdstip.

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

** getest in GSK-laboratoria

*** evenals de toename in rSBA MenA GMT's werd een toename in MenA IgG Geometrisch Gemiddelde Concentraties waargenomen tussen J3- en J4-tijdstippen

Tabel 6: 5-jaarspersistentiegegevens bij peuters tussen 12-23 maanden tijdens vaccinatie (studie MenACWY-TT-032)

Groep	Respons op	Tijds- punt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)	N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)
A	Nimenrix	jaar 4	152	61,2% (53,0; 69,0)	25,7 (19,1; 34,7)	140	39,3% (31,1; 47,9)	6,0 (4,7; 7,7)
		jaar 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	jaar 4	152	30,3% (23,1; 38,2)	11,2 (8,3; 15,1)	147	85,7% (79,0; 90,9)	51,4 (36,9; 71,7)
		jaar 5	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216,5 (123,6; 379,1)
	MenC- CRM- vaccin	jaar 4	31	25,8% (11,9; 44,6)	11,4 (5,2; 25,0)	31	77,4% (58,9; 90,4)	32,4 (14,8; 71,1)
		jaar	11	63,6%	26,5	11	90,9%	108,7

		5		(30,8; 89,1)	(6,5; 107,2)		(58,7; 99,8)	(21,2; 557,2)
W-135	Nimenrix	jaar 4	152	51,3% (43,1; 59,5)	31,3 (21,4; 45,6)	143	81,8% (74,5; 87,8)	48,3 (36,2; 64,4)
		jaar 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; 101,4)
Y	Nimenrix	jaar 4	152	55,3% (47,0; 63,3)	29,9 (21,5; 41,6)	129	77,5% (69,3; 84,4)	42,1 (30,6; 58,1)
		jaar 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; 128,8)

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

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

** getest in GSK-laboratoria

Persistentie van de immuunrespons bij kinderen van 2-10 jaar oud

Persistentie van de immuunrespons bij kinderen van 2-10 jaar oud

In studie MenACWY-TT-088 werd de persistentie onderzocht van de immuunrespons door rSBA en hSBA tot 44 maanden na vaccinatie bij kinderen van 2-10 jaar oud die in studie MenACWY-TT-081 zijn geprimeerd (Tabel 7).

Tabel 7: persistentiegegevens over 44 maanden bij kinderen van 2-10 jaar oud bij vaccinatie

Groep	Respons op	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)	196,3 (144,1; 267,2)	90	25,6% (16,9; 35,8)	4,6 (3,3; 6,3)
		44	189	85,7% (79,9; 90,4)	307,5 (223,7; 422,8)	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; 107,9)
		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; 158,1)	33	90,9% (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 195,8)
		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; 113,2)
W-135	Nimernix	32	193	77,2% (70,6; 82,9)	213,9 (149,3; 306,6)	86	84,9% (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101,5)
		44	189	68,3% (61,1; 74,8)	103,5 (72,5; 147,6)	87	80,5% (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	Nimenrix	32	193	81,3% (75,1; 86,6)	227,4 (164,8; 313,7)	91	81,3% (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119,3)
		44	189	62,4% (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114,0)	76	82,9% (72,5; 90,6)	126,7 (78,0; 205,7)

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

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

** getest in GSK-laboratoria

Persistentie van immuunrespons bij kinderen van 6-10 jaar oud

In studie MenACWY-TT-028 werd de persistentie van de immuunrespons beoordeeld door hSBA te meten 1 jaar na vaccinatie tijdens studie MenACWY-TT-027 bij kinderen 6-10 jaar oud (tabel 8) (zie rubriek 4.4).

Tabel 8: 1 maand post-vaccinatie en 1 jaar persistentiedata (hSBA*) bij kinderen van 6-10 jaar oud

Groep	Respons op	1 maand post-vaccinatie			1 jaar persistentie		
		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)	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)

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

* getest in GSK-laboratoria

Persistentie van de immuunrespons bij adolescenten

In studie MenACWY-TT-043 werd de persistentie van de immuunrespons 2 jaar na vaccinatie bij adolescenten die in studie MenACWY-TT-036 Nimenrix hadden ontvangen (tabel 9) onderzocht. Zie tabel 4 voor primaire resultaten uit deze studie.

Tabel 9: 2 jaar persistentiegegevens (rSBA*) bij adolescenten in de leeftijd van 11-17 jaar tijdens vaccinatie

Groep	Nimenrix			ACWY-PS-vaccin		
	N	≥8 (95% BI)	GMT (95% BI)	N	≥8 (95% BI)	GMT (95% BI)
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)

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

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

Persistentie van de immuunrespons bij adolescenten en volwassenen van 11-25 jaar oud

In studie MenACWY-TT-059 werd de persistentie van de immuunrespons geëvalueerd door hSBA 1 en 3 jaar na vaccinatie in studie MenACWY-TT-052 bij adolescenten en volwassenen van 11-25 jaar oud te meten (tabel 10) (zie rubriek 4.4).

Tabel 10: 1 maand post-vaccinatie en 3-jaarspersistentiedata (hSBA*) bij adolescenten en volwassenen van 11-25 jaar oud

Groep	Respons op	Tijds- punt	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 3	316	37,3% (32,0; 42,9)	6,2 (5,2; 7,3)
C	Nimenrix	maand 1	359	96,1% (93,5; 97,9)	532,0 (423,8; 667,8)
		jaar 1	336	94,9% (92,0; 97,0)	172,0 (142,5; 207,4)
		jaar 3	319	93,1% (89,7; 95,6)	119,3 (95,5; 149,0)
W-135	Nimenrix	maand 1	334	91,0% (87,4; 93,9)	116,8 (96,8; 141,0)
		jaar 1	327	98,5% (96,5; 99,5)	197,5 (173,0; 225,5)
		jaar 3	323	95,4% (92,5; 97,4)	143,9 (124,7; 166,2)
Y	Nimenrix	maand 1	364	95,1% (92,3; 97,0)	246,0 (207,7; 291,4)
		jaar 1	356	97,8% (95,6; 99,0)	271,8 (237,5; 311,2)
		jaar 3	321	96,0% (93,2; 97,8)	209,2 (180,1; 242,9)

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

* getest in GSK-laboratoria

Immunologisch geheugen

In studie MenACWY-TT-014 werd de inductie van het immunologisch geheugen een maand na de toediening van een vijfde van de dosis van het ACWY-PS-vaccin (10 µg voor elke polysacharide) beoordeeld. Dit gebeurde bij kinderen in het derde levensjaar die eerder in de studie MenACWY-TT-013 Nimenrix of een geregistreerd CRM-MenC-vaccin hadden ontvangen op de leeftijd van 12 tot 14 maanden.

Een maand na de challengedosis waren de GMT's opgewekt door de personen die Nimenrix hadden gekregen 6,5- tot 8-voudig verhoogd voor de groepen A, C, W-135 en Y. Dit toont aan dat Nimenrix immunologisch geheugen voor de groepen A, W-135 en Y induceert. De rSBA-MenC-GMT na de challenge was vergelijkbaar in beide studiegroepen. Dit toont aan dat Nimenrix een immunologisch geheugen induceert voor groep C dat analoog is aan het geregistreerde MenC-CRM-vaccin (tabel 11).

Tabel 11: immuunrespons (rSBA*) 1 maand na een challengevaccinatie bij personen die eerder Nimenrix of een MenC-CRM-vaccin hebben ontvangen op de leeftijd van 12 tot 14 maanden

Groep	Respons op	Vóór de challenge		Na de challenge	
		N	GMT (95% BI)	N	GMT (95% BI)
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)
	MenC-CRM-vaccin	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)

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

* getest in GSK-laboratoria

Boosterrespons

In studie MenACWY-TT-048 is een boosterrespons beoordeeld bij kinderen die 4 jaar eerder gevaccineerd waren (op peuterleeftijd) in studie MenACWY-TT-039 (Tabel 2). Kinderen werden geprimeerd en kregen een booster met hetzelfde vaccin: of Nimenrix of een MenC-CRM-vaccin. Er werd een robuuste toename in rSBA- en hSBA-GMT's waargenomen vanaf de dosis vóór de booster tot één maand na de boosterdosis Nimenrix (tabel 12).

Tabel 12: Gegevens van voor de booster en 1 maand na de booster bij kinderen die 4 jaar eerder (op peuterleeftijd) gevaccineerd zijn met of Nimenrix of MenC-CRM-vaccin

Groep	Respons op	Tijds-punt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)	N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)
A	Nimenrix	voor booster	212	74,5% (68,1; 80,2)	111,9 (80,3; 156,1)	187	28,9% (22,5; 35,9)	4,8 (3,9; 5,9)
		na booster	214	100% (98,3; 100)	7173,3 (6389,2; 8053,5)	202	99,5% (97,3; 100)	1343,2 (1119,3; 1612,0)
C	Nimenrix	voor booster	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)
		na booster	215	100% (98,3; 100)	4511,9 (3935,9; 5172,3)	209	100% (98,3; 100)	15831,4 (13625,8; 18394,0)
	MenC-CRM vaccine	voor booster	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)
		na booster	43	100% (91,8; 100)	3718,4 (2596,0; 5326,0)	33	100% (89,4; 100)	8646,1 (5886,6; 12699,3)
W-135	Nimenrix	voor booster	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)
		na booster	215	100% (98,3; 100)	10949,7 (9531,4; 12579,1)	192	100% (98,1; 100)	14411,2 (12971,8; 16010,2)
Y	Nimenrix	voor booster	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)
		na booster	215	100% (98,3; 100)	4585,3 (4128,6; 5092,5)	173	100% (97,9; 100)	6775,5 (5961,3; 7700,9)

De analyse van immunogeniciteit werd uitgevoerd op het booster-ATP-cohort voor immunogeniciteit.

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

** getest in GSK-laboratoria

Personen die eerder zijn ingeënt met een niet-geconjugeerd 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 (tabel 10). De rSBA-GMT's waren significant lager bij de personen die 30-42 maanden voor Nimenrix een dosis ACWY-PS-vaccin hebben ontvangen (tabel 13) (zie rubriek 4.4).

Tabel 13: Immuunrespons (rSBA*) 1 maand na de Nimenrix-vaccinatie bij personen naar hun meningokokken-vaccin-geschiedenis

Groep	Personen 30 tot 42 maanden eerder gevaccineerd ACWY-PS			Personen die in de afgelopen 10 jaar geen meningokokken-vaccinatie hebben gekregen		
	N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)	N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)
A	146	100% (97,5; 100)	6868,8 (6044,9; 7805,0)	69	100% (94,8; 100)	13014,9 (10722,2; 15798,0)
C	169	100% (97,8; 100)	1945,8 (1583,3; 2391,1)	75	100% (95,2; 100)	5494,6 (4266,3; 7076,5)
W-135	169	100% (97,8; 100)	4635,7 (3942,5; 5450,7)	75	100% (95,2; 100)	9078,0 (7087,7; 11627,1)
Y	169	100% (97,8; 100)	7799,9 (6682,8; 9103,6)	75	100% (95,2; 100)	13895,5 (11186,2; 17260,9)

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

* getest in GSK-laboratoria

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Nimenrix voor de preventie van meningokokkenziekten veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*-groep A, C, W-135 en Y in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

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 onderzoek op het gebied van lokale verdraagbaarheid, acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit en vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

sucrose
trometamol

Oplosmiddel:

natriumchloride
water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie:

Na reconstitutie moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik gedurende 24 uur bij 30°C aangetoond.

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.

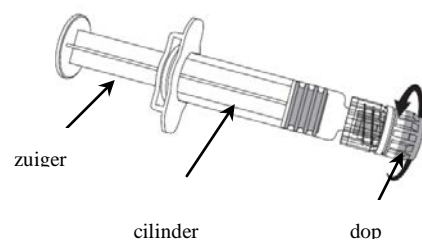
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

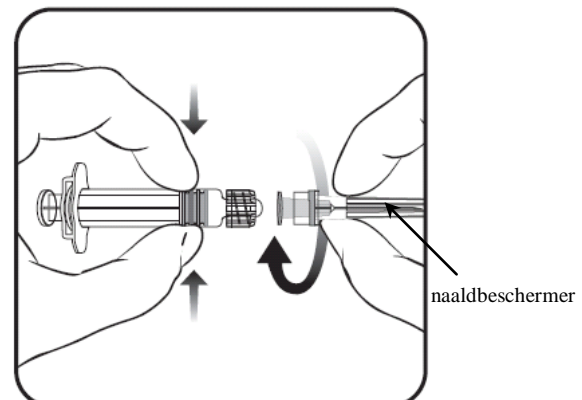
Nimenrix moet worden gereconstitueerd door de hele inhoud in de voorgevulde spuit van het oplosmiddel aan de injectieflacon met het poeder toe te voegen.

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 moet de naald zonder draaien 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 moet het mengsel goed worden geschud totdat het poeder volledig is opgelost in het oplosmiddel.

Het gereconstitueerde vaccin is een heldere kleurloze oplossing.

Het gereconstitueerde vaccin moet voor toediening visueel 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 moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt.

Om het vaccin toe te dienen, moet een nieuwe naald 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

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, 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/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 2012

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>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimenrix poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een ampul
Meningokokkengroep A, C, W-135 en Y geconjugerd 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

¹geconjugerd aan tetanustoxoïdragereiwit 44 microgram

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nimenrix is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen vanaf 12 maanden en ouder tegen invasieve meningokokkenziekten veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*-groep A, C, W-135 en Y.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Nimenrix moet worden gebruikt volgens beschikbare officiële aanbevelingen.

Primaire vaccinatie:

Een enkelvoudige 0,5 ml dosis van het gereconstitueerde vaccin wordt gebruikt voor immunisatie.

Boostervaccinatie:

Nimenrix kan worden gegeven aan personen die eerder zijn gevaccineerd met een niet-geconjugerd polysacharide meningokokkenvaccin (zie rubriek 4.4 en 5.1).

De noodzaak voor een booster dosis in personen die primair zijn gevaccineerd met Nimenrix is nog niet vastgesteld (zie rubriek 4.4 en 5.1)

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Nimenrix bij kinderen jonger dan 12 maanden zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Immunisatie dient alleen te worden uitgevoerd door intramusculaire injectie bij voorkeur in de deltaspier. Bij kinderen van 12 tot 23 maanden oud mag het vaccin ook worden toegediend in het anterolaterale deel van de dij (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 bestanddelen of voor één 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 moet altijd direct beschikbaar zijn voor het geval er zich een zeldzame anafylactische reactie voordoet na toediening van het vaccin.

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

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.

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

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.

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

De veiligheid en immunogeniciteit zijn niet vastgesteld bij patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor meningokokkeninfectie als gevolg van aandoeningen zoals terminale complementdeficiënties en anatomische of functionele asplenie. In deze personen wordt mogelijk geen adequate immuunrespons geïnduceerd.

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 de konijn-serum-complement-bactericide-assay 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 anti-tetanus-antilichamen

De veiligheid en immunogeniciteit van Nimenrix is onderzocht terwijl het tegelijkertijd of opeenvolgend is toegediend met een DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin in het tweede jaar van het leven. De toediening van Nimenrix een maand na het DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin resulteerde in lagere MenA-, MenC- en MenW-135-rSBA-GMT's (zie rubriek 4.5). Klinische relevantie van deze gegevens is onbekend. De reactogeniciteit gerapporteerd nadat de vaccins tegelijkertijd of na elkaar werden toegediend was vergelijkbaar met de reactogeniciteit gemeld na een boosterdosering van een DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin gegeven tijdens het tweede levensjaar.

Effect van Nimenrix op anti-tetanus-antilichaamconcentraties

Hoewel een toename van de concentraties anti-tetanus-toxoid (TT) antilichaam werd waargenomen na vaccinatie met Nimenrix, is Nimenrix geen substituuft voor tetanus immunisatie. 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-bevattende vaccin wordt toegediend in het tweede levensjaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar boven de leeftijd van 2 jaar.

Persistentie van bactericide-antilichaamtiteren in serum

Studies met Nimenrix hebben een afname van bactericide-antilichaamtiteren tegen MenA in serum gemeten met humaan complement in de assay (hSBA) aangetoond (zie rubriek 5.1).

De klinische relevantie van de afname van hSBA-MenA-antilichamen is onbekend. Er is momenteel beperkte informatie beschikbaar over de veiligheid van een boosterdosering. Echter, als een individu een verhoogd risico heeft om blootgesteld te worden aan MenA en een dosis van Nimenrix meer dan ongeveer een jaar eerder toegediend heeft gekregen, kan worden overwogen een boosterdosering toe te dienen.

De persistentie van antilichamen is onderzocht tot 5 jaar na vaccinatie. Net zoals bij de monovalente Men C comparator werd een afname in antilichaamtiteren waargenomen naarmate de tijd verstreek. De klinische relevantie van de afnemende antilichaamtiteren is onbekend. Een boosterdosering zou overwogen kunnen worden bij personen die op peuterleeftijd gevaccineerd zijn en die een hoog risico op blootstelling blijven houden aan meningokokkenziekte veroorzaakt door serogroepen A, C, W-135 en Y (zie rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nimenrix kan 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 pneumokokken geconjugeerd vaccin of seizoensgebonden griepvaccin zonder adjuvans.

Nimenrix kan ook gelijktijdig worden toegediend met een gecombineerd difterie-tetanus-acellulaire pertussis-vaccin in het tweede levensjaar, waaronder een combinatie van DTaP-vaccin met hepatitis B, geïnactiveerd polio of *Haemophilus influenzae* type b, zoals het DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin.

Waar mogelijk dienen Nimenrix en een TT-bevattend vaccin, zoals DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin tegelijkertijd te worden toegediend. Anders moet Nimenrix ten minste één maand voor het TT-bevattend vaccin worden toegediend. Het toedienen van Nimenrix één maand nadat een DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccin was toegediend resulteerde in lagere MenA-, MenC- en MenW-135-GMT's. De klinische relevantie van deze gegevens is onbekend omdat minimaal 99,4% van de personen (N=178) rSBA titers ≥ 8 hadden voor elke groep (A, C, W-135, Y) (zie rubriek 4.4).

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 geconjugeerd aan tetanus-toxoid transporteiwit). De klinische relevantie van deze gegevens is onbekend. Er was geen invloed van gelijktijdige toediening op de andere negen pneumokokken serotypen.

Als Nimenrix tegelijk met een ander injecteerbaar vaccin moet worden toegediend, moeten de vaccins altijd 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 moet alleen 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 moedermelk wordt uitgescheiden.

Nimenrix mag alleen 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 hieronder gepresenteerd is gebaseerd op een gepoolde analyse van 8.108 personen die zijn gevaccineerd met één dosis van Nimenrix in klinische studies. Deze gepoolde analyse bevat gegevens van 2.237 peuters (12 maanden tot 23 maanden), 1.809 kinderen (2 tot 10 jaar), 2.011 adolescenten (11 tot en met 17 jaar) en 2.051 volwassenen (18 tot 55 jaar).

In alle leeftijdsgroepen waren de meest gerapporteerde lokale bijwerkingen na vaccinatie pijn (24,1% tot 39,9%), roodheid (14,3% tot 33,0%) en zwelling (11,2% tot 17,9%).

In de 12-23 maanden en 2-5 jaar leeftijdsgroepen waren de meest voorkomende gemelde algemene bijwerkingen na vaccinatie prikkelbaarheid (36,2% en 7,5% respectievelijk), slaperigheid (27,8% en 8,8% respectievelijk), verlies van eetlust (respectievelijk 20,7% en 6,3%) en koorts (17,6% en 6,5% respectievelijk).

In de 6-10, 11-17 en ≥ 18 jaar leeftijdsgroepen waren de meest gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie hoofdpijn (13,3%, 16,1% en 17,6% respectievelijk), vermoeidheid (13,8%, 16,3% en 16,4% respectievelijk), gastro-intestinale symptomen (7,5%, 6,4% en 6,3% respectievelijk) en koorts (7,5% en 4,1% 4,0% respectievelijk).

In een aparte studie was een eenmalige dosis van Nimenrix toegediend aan 274 personen in de leeftijd van 56 jaar en ouder. Alle bijwerkingen die werden gerapporteerd in deze studie zijn al waargenomen in jongere leeftijdsgroepen.

Lijst van bijwerkingen

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: ($< 1/10.000$)

Systeem/orgaan klasse	Frequentie	Bijwerkingen
Klinische studies		
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	Gastro-intestinale symptomen (waaronder diarree, braken en misselijkheid)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Pruritus, rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Myalgie, pijn in ledematen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Koorts, zwelling, pijn en roodheid op de injectieplaats, vermoeidheid
	Vaak	Injectieplaatshematoom
	Soms	Malaise, injectieplaatsreactie (waaronder induratie, pruritus, warmte, anesthesie)
Post-marketing ervaring		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	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

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 complementgemedeerde bactericide activiteit. Nimenrix induceert de productie van bactericide antilichamen tegen capsulaire polysachariden van groep A, C, W-135 en Y gemeten via testen waarbij gebruik gemaakt wordt van konijn complement (rSBA) of humaan complement (hSBA).

Farmacodynamische effecten

De immunogeniciteit van een dosis Nimenrix is onderzocht bij meer dan 8.000 personen van 12 maanden oud of ouder. Werkzaamheid van het vaccin is gebleken door aan te tonen dat het immunologisch niet minderwaardig is aan de geregistreerde meningokokkenvaccins (hoofdzakelijk gebaseerd op vergelijking op proporties met rSBA-titers van minimaal 8). Immunogeniciteit was onderzocht met het gebruik van rSBA en hSBA wat biomarkers zijn voor beschermende werkzaamheid tegen meningokokkengroepen A, C, W-135 en Y.

Immunogeniciteit bij peuters van 12-23 maanden

In de klinische studies MenACWY-TT-039 en MenACWY-TT-040 werd de immuunrespons op vaccinatie met Nimenrix of een geregistreerd meningokokken-C-CRM₁₉₇-geconjugerd-vaccin (MenC-CRM) onderzocht.

Nimenrix induceerde een bactericide antilichaamrespons tegen de vier groepen, met een reactie tegen groep C die vergelijkbaar was met de opgewekte respons van het geregistreerde MenC-CRM-vaccin op basis van SBA-titers ≥ 8 (tabel 1).

Tabel 1: Bactericide antilichaamresponsen (rSBA*) bij peuters van 12-23 maanden oud

Groep	Respons op	Studie MenACWY-TT-039 rSBA ⁽¹⁾			Studie MenACWY-TT-040 rSBA ⁽²⁾		
		N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)	N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)
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)
	MenC-CRM vaccin	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)

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

- ⁽¹⁾ bloedmonsters afgenomen 42 tot 56 dagen na vaccinatie
⁽²⁾ bloedmonsters afgenomen 30 tot en met 42 dagen na vaccinatie
 * getest in GSK-laboratoria

In studie MenACWY-TT-039 werd als een secundair eindpunt de bactericide activiteit in serum ook gemeten met behulp van humaan serum als de bron van complement (hSBA (tabel 2)).

Tabel 2: Bactericide antilichaamresponsen (hSBA*) bij peuters van 12-23 maanden oud

Groep	Respons op	N	Studie MenACWY-TT-039 hSBA ⁽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 (175,8; 219)
	MenC-CRM vaccin	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3,6 (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

Immunogeniciteit bij kinderen van 2-10 jaar

In twee vergelijkende studies uitgevoerd bij kinderen van 2-10 jaar, ontving een groep kinderen een dosis van Nimenrix en de tweede groep ter vergelijking een dosis van een geregistreerd CRM-MenC-vaccin (studie MenACWY-TT-081) of van het geregistreerde GlaxoSmithKline Biologicals niet-geconjugerd polysaccharide meningokokkengroep A, C, W-135, Y (ACWY-PS) vaccin (studie MenACWY-TT-038).

In de MenACWY-TT-038-studie 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 3).

De respons op het vaccin werd gedefinieerd als het deel van de personen met:

- rSBA-titers ≥ 32 voor aanvankelijk seronegatieve personen (dat wil zeggen, pre-vaccinatie-rSBA-titer < 8)
- ten minste een viervoudig toename van rSBA-titers van pre- tot post-vaccinatie voor aanvankelijk seropositieve personen (dat wil zeggen, pre-vaccinatie-rSBA-titer ≥ 8)

In de MenACWY-TT-081-studie werd aangetoond dat Nimenrix niet-inferieur is aan een ander geregistreerde MenC-CRM-vaccin op basis van de vaccinrespons op de Men C-groep (94,8% (95% BI: 91,4; 97,1) en 95,7% (95% BI: 89,2; 98,8) respectievelijk). GMT's waren lager in de Nimenrix-groep (2794,8 (95% BI: 2393,5; 3263,3)) versus het MenC-CRM-vaccin (5291,6 (95% BI: 3814,6; 7340,5)).

Tabel 3: Bactericide antilichaamresponsen (rSBA*) op Nimenrix en het ACWY-PS-vaccin bij kinderen in de leeftijd van 2-10 jaar 1 maand na de vaccinatie (studie MenACWY-TT-038)

Groep	Nimenrix			ACWY-PS-vaccin		
	N	VR (95% BI)	GMT (95% BI)	N	VR (95% BI)	GMT (95% BI)
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)

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

VR: vaccinrespons

* getest in GSK-laboratoria

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

In twee klinische studies uitgevoerd bij adolescenten van 11-17 jaar (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.

Bij zowel adolescenten als volwassenen bleek Nimenrix immunologisch niet-inferieur te zijn aan het ACWY-PS-vaccin op basis van de vaccinrespons zoals hierboven gedefinieerd (tabel 4). De respons op de vier meningokokkengroepen geïnduceerd door Nimenrix was of gelijk aan of hoger dan de respons geïnduceerd door het ACWY-PS-vaccin.

Tabel 4: Bactericide antilichaamresponsen (rSBA*) op Nimenrix en het ACWY-PS-vaccin bij adolescenten van 11-17 jaar en volwassenen ≥ 18 jaar oud 1 maand na vaccinatie

Studie (Leeftijdsgroep)	Groep	Nimenrix			ACWY-PS-vaccin		
		N	VR (95% BI)	GMT (95% BI)	N	VR (95% BI)	GMT (95% BI)
Studie MenACWY- TT-036 (11-17 jaar)	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)
	Y	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)
Studie MenACWY- TT-035 (18-55 jaar)	A	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)
	C	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)
	W-135	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)
	Y	862	87,0%	7710,7	288	78,8%	4314,3

			(84,6; 89,2)	(7100,1; 8373,8)		(73,6; 83,4)	(3782,1; 4921,5)
--	--	--	--------------	---------------------	--	--------------	---------------------

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

VR: vaccinrespons

* getest in GSK-laboratoria

In een aparte studie (MenACWY-TT-085) was 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 voor vaccinatie varieerde van 45% (Menc) tot 62% (MenY). Een maand na vaccinatie varieerde het percentage van alle gevaccineerden met een rSBA titer ≥ 128 van 93% (MenA) tot 97% (MenY). Een maand na vaccinatie varieerde het percentage van de subgroep > 65 jaar met een rSBA titer ≥ 128 van 90% (MenA) tot 97% (MenY).

Persistentie van de immuunrespons

De persistentie van de immuunrespons geïnduceerd door Nimenrix werd tot 60 maanden na vaccinatie bij personen van 12 maanden tot 55 jaar oud onderzocht.

Voor alle groepen (A, C, W-135, Y) was de persistentie van de antilichamen geïnduceerd door Nimenrix gelijk aan of hoger dan die geïnduceerd door het geregistreerde meningokokkenvaccin (d.w.z. MenC-CRM-vaccin bij peuters van 12-23 maanden oud en het ACWY-PS-vaccin bij personen ouder dan 2 jaar).

Persistentie van de immuunrespons bij peuters

Bij kinderen die op peuterleeftijd geprimeerd zijn, is de persistentie van de immuunrespons onderzocht door rSBA en hSBA in studies MenACQY-TT-048 en MenACWY-TT-032, respectievelijk, tot 4 jaar na primen in studie MenACWY-TT-039 (tabel 5) en tot 5 jaar na primen in studie MenACWY-TT-027 (tabel 6).

Tabel 5: 4-jaarspersistentie gegevens bij peuters van 12-23 maanden tijdens vaccinatie (studie MenACWY-TT-048)

Groep	Respons op	Tijds-punt (jaar)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)	N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)
A***	Nimenrix	3	262	59,9% (537; 65,9)	19,3 (15,7; 23,6)	251	35,9% (29,9; 42,1)	5,8 (4,8; 7,0)
		4	224	74,1% (67,9; 79,7)	107,3 (77,6; 148,3)	198	28,8% (22,6; 35,6)	4,9 (4,0; 6,0)
C	Nimenrix	3	262	35,9% (30,1; 42,0)	9,8 (8,1; 11,7)	253	78,3% (72,7; 83,2)	37,8 (29,4; 48,6)
		4	225	40,4% (34,0; 47,2)	12,3 (9,8; 15,3)	209	73,2% (66,7; 79,1)	32,0 (23,8; 43,0)
	MenC-CRM-vaccin	3	46	13,0% (4,9; 26,3)	5,7 (4,2; 7,7)	31	41,9% (24,5; 60,9)	6,2 (3,7; 10,3)
		4	45	35,6% (21,9; 51,2)	13,5 (7,4; 24,5)	32	46,9% (29,1; 65,3)	11,3 (4,9; 25,6)
W-135	Nimenrix	3	261	49,8% (43,6; 56,0)	24,9 (19,2; 32,4)	254	82,3% (77,0; 86,8)	52,0 (41,4; 65,2)
		4	225	49,3% (42,6; 56,1)	30,5 (22,4; 41,5)	165	80,6% (73,7; 86,3)	47,1 (35,7; 62,2)
Y	Nimenrix	3	262	53,8% (47,6; 60,0)	22,3 (17,6; 28,4)	250	72,0% (66,0; 77,5)	33,2 (25,9; 42,5)
		4	225	58,2% (51,5; 64,7)	36,2 (27,1; 48,4)	130	65,4% (56,5; 73,5)	29,8 (20,2; 44,1)

De analyse van immunogeniciteit vond plaats op ATP-cohorten voor persistentie aangepast voor elk tijdstip.

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

** getest in GSK-laboratoria

*** evenals de toename in rSBA MenA GMT's werd een toename in MenA IgG Geometrisch Gemiddelde Concentraties waargenomen tussen J3- en J4- tijdstippen

Tabel 6: 5-jaarspersistentie gegevens bij peuters tussen 12-23 maanden tijdens vaccinatie (studie MenACWY-TT-032)

Groep	Respons op	Tijds- punt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)	N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)
A	Nimenrix	jaar 4	152	61,2% (53,0; 69,0)	25,7 (19,1; 34,7)	140	39,3% (31,1; 47,9)	6,0 (4,7; 7,7)
		jaar 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	jaar 4	152	30,3% (23,1; 38,2)	11,2 (8,3; 15,1)	147	85,7% (79,0; 90,9)	51,4 (36,9; 71,7)
		jaar 5	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216,5 (123,6; 379,1)
	MenC- CRM- vaccin	jaar 4	31	25,8% (11,9; 44,6)	11,4 (5,2; 25,0)	31	77,4% (58,9; 90,4)	32,4 (14,8; 71,1)
		jaar 5	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107,2)	11	90,9% (58,7; 99,8)	108,7 (21,2; 557,2)
W-135	Nimenrix	jaar 4	152	51,3% (43,1; 59,5)	31,3 (21,4; 45,6)	143	81,8% (74,5; 87,8)	48,3 (36,2; 64,4)
		jaar 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; 101,4)
Y	Nimenrix	jaar 4	152	55,3% (47,0; 63,3)	29,9 (21,5; 41,6)	129	77,5% (69,3; 84,4)	42,1 (30,6; 58,1)
		jaar 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; 128,8)

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

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

** getest in GSK-laboratoria

Persistentie van de immuunrespons bij kinderen 2-10 jaar oud

Persistentie van de immuunrespons bij kinderen van 2-10 jaar oud

In studie MenACWY-TT-088, werd de persistentie onderzocht van de immuunrespons door rSBA en hSBA tot 44 maanden na vaccinatie bij kinderen van 2-10 jaar oud die in studie MenACWY-TT-081 zijn geprimeerd (Tabel 7).

Tabel 7: persistentiegegevens over 44 maanden bij kinderen van 2-10 jaar oud bij vaccinatie

Groep	Respons op	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)	196,3 (144,1; 267,2)	90	25,6% (16,9; 35,8)	4,6 (3,3; 6,3)
		44	189	85,7% (79,9; 90,4)	307,5 (223,7; 422,8)	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; 107,9)
		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; 158,1)	33	90,9% (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 195,8)
		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; 113,2)
W-135	Nimernix	32	193	77,2% (70,6; 82,9)	213,9 (149,3; 306,6)	86	84,9% (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101,5)
		44	189	68,3% (61,1; 74,8)	103,5 (72,5; 147,6)	87	80,5% (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	Nimenrix	32	193	81,3% (75,1; 86,6)	227,4 (164,8; 313,7)	91	81,3% (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119,3)
		44	189	62,4% (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114,0)	76	82,9% (72,5; 90,6)	126,7 (78,0; 205,7)

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

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

** getest in GSK-laboratoria

Persistentie van immuunrespons bij kinderen van 6-10 jaar oud

In studie MenACWY-TT-028 werd de persistentie van de immuunrespons beoordeeld door hSBA te meten 1 jaar na vaccinatie tijdens studie MenACWY-TT-027 bij kinderen 6-10 jaar oud (tabel 8) (zie rubriek 4.4).

Tabel 8: 1 maand post-vaccinatie en 1 jaar persistentiedata (hSBA*) bij kinderen van 6-10 jaar oud

Groep	Respons op	1 maand post-vaccinatie			1 jaar persistentie		
		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)	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)

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

*getest in GSK-laboratoria

Persistentie van de immuunrespons bij adolescenten

In studie MenACWY-TT-043 werd de persistentie van de immuunrespons 2 jaar na vaccinatie bij adolescenten die in studie MenACWY-TT-036 Nimenrix hadden ontvangen (tabel 9) onderzocht. Zie tabel 4 voor primaire resultaten uit deze studie.

Tabel 9: 2 jaar persistentiegegevens (rSBA*) bij adolescenten in de leeftijd van 11-17 jaar tijdens vaccinatie

Groep	Nimenrix			ACWY-PS-vaccin		
	N	≥8 (95% BI)	GMT (95% BI)	N	≥8 (95% BI)	GMT (95% BI)
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)

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

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

Persistentie van de immuunrespons bij adolescenten en volwassenen van 11-25 jaar oud

In studie MenACWY-TT-059 werd de persistentie van de immuunrespons geëvalueerd door hSBA 1 en 3 jaar na vaccinatie in studie MenACWY-TT-052 bij adolescenten en volwassenen van 11-25 jaar oud te meten (tabel 10) (zie rubriek 4.4).

Tabel 10: 1 maand post-vaccinatie en 3-jaars persistentiedata (hSBA*) bij adolescenten en volwassenen van 11-25 jaar oud

Groep	Respons op	Tijds- punt	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 3	316	37,3% (32,0; 42,9)	6,2 (5,2; 7,3)
C	Nimenrix	maand 1	359	96,1% (93,5; 97,9)	532,0 (423,8; 667,8)
		jaar 1	336	94,9% (92,0; 97,0)	172,0 (142,5; 207,4)
		jaar 3	319	93,1% (89,7; 95,6)	119,3 (95,5; 149,0)
W-135	Nimenrix	maand 1	334	91,0% (87,4; 93,9)	116,8 (96,8; 141,0)
		jaar 1	327	98,5% (96,5; 99,5)	197,5 (173,0; 225,5)
		jaar 3	323	95,4% (92,5; 97,4)	143,9 (124,7; 166,2)
Y	Nimenrix	maand 1	364	95,1% (92,3; 97,0)	246,0 (207,7; 291,4)
		jaar 1	356	97,8% (95,6; 99,0)	271,8 (237,5; 311,2)
		jaar 3	321	96,0% (93,2; 97,8)	209,2 (180,1; 242,9)

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

*getest in GSK-laboratoria

Immunologisch geheugen

In studie MenACWY-TT-014 werd de inductie van het immunologisch geheugen een maand na de toediening van een vijfde van de dosis van het ACWY-PS-vaccin (10 µg voor elke polysacharide) beoordeeld. Dit gebeurde bij kinderen in het derde levensjaar die eerder in de studie MenACWY-TT-013 Nimenrix of een geregistreerd CRM-MenC-vaccin hadden ontvangen op de leeftijd van 12 tot 14 maanden.

Een maand na de challengedosis waren de GMT's opgewekt door de personen die Nimenrix hadden gekregen 6,5- tot 8-voudig verhoogd voor de groepen A, C, W-135 en Y. Dit toont aan dat Nimenrix immunologisch geheugen voor de groepen A, W-135 en Y induceert. De rSBA-MenC-GMT na de challenge was vergelijkbaar in beide studiegroepen. Dit toont aan dat Nimenrix een immunologisch geheugen induceert voor groep C dat analoog is aan het geregistreerde MenC-CRM-vaccin (tabel 11).

Tabel 11: immuunrespons (rSBA*) 1 maand na een challengevaccinatie bij personen die eerder Nimenrix of een MenC-CRM-vaccin hebben ontvangen op de leeftijd van 12 tot 14 maanden

Groep	Respons op	Vóór de challenge		Na de challenge	
		N	GMT (95% BI)	N	GMT (95% BI)
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)
	MenC-CRM vaccin	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)

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

*getest in GSK-laboratoria

Boosterrespons

In studie MenACWY-TT-048 is een boosterrespons beoordeeld bij kinderen die 4 jaar eerder gevaccineerd waren (op peuterleeftijd) in studie MenACWY-TT-039 (Tabel 2). Kinderen werden geprimeerd en kregen een booster met hetzelfde vaccin: of Nimenrix of een MenC-CRM-vaccin. Er werd een robuuste toename in rSBA- en hSBA-GMTs waargenomen vanaf de dosis vóór de booster tot één maand na de booster dosis Nimenrix (tabel 12).

Tabel 12: Gegevens van voor de booster en 1 maand na de booster bij kinderen die 4 jaar eerder (op peuterleeftijd) gevaccineerd zijn met of Nimenrix of MenC-CRM-vaccin

Groep	Respons op	Tijds-punt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)	N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)
A	Nimenrix	voor booster	212	74,5% (68,1; 80,2)	111,9 (80,3; 156,1)	187	28,9% (22,5; 35,9)	4,8 (3,9; 5,9)
		na booster	214	100% (98,3; 100)	7173,3 (6389,2; 8053,5)	202	99,5% (97,3; 100)	1343,2 (1119,3; 1612,0)
C	Nimenrix	voor booster	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)
		na booster	215	100% (98,3; 100)	4511,9 (3935,9; 5172,3)	209	100% (98,3; 100)	15831,4 (13625,8; 18394,0)
	MenC-CRM vaccine	voor booster	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)
		na booster	43	100% (91,8; 100)	3718,4 (2596,0; 5326,0)	33	100% (89,4; 100)	8646,1 (5886,6; 12699,3)
W-135	Nimenrix	voor booster	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)
		na booster	215	100% (98,3; 100)	10949,7 (9531,4; 12579,1)	192	100% (98,1; 100)	14411,2 (12971,8; 16010,2)
Y	Nimenrix	voor booster	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)
		na booster	215	100% (98,3; 100)	4585,3 (4128,6; 5092,5)	173	100% (97,9; 100)	6775,5 (5961,3; 7700,9)

De analyse van immunogeniciteit werd uitgevoerd op het booster-ATP-cohort voor immunogeniciteit.

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

** getest in GSK-laboratoria

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 (tabel 10). De rSBA-GMT's waren significant lager bij de personen die 30-42 maanden voor Nimenrix een dosis ACWY-PS-vaccin hebben ontvangen (tabel 13)(zie rubriek 4.4).

Tabel 13: Immuunrespons (rSBA*) 1 maand na de Nimenrixvaccinatie bij personen naar hun meningokokken-vaccin-geschiedenis

Groep	Personen 30 tot 42 maanden eerder gevaccineerd ACWY-PS			Personen die in de afgelopen 10 jaar geen meningokokken-vaccinatie hebben gekregen		
	N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)	N	≥ 8 (95% BI)	GMT (95% BI)
A	146	100% (97,5; 100)	6868,8 (6044,9; 7805,0)	69	100% (94,8; 100)	13014,9 (10722,2; 15798,0)
C	169	100% (97,8; 100)	1945,8 (1583,3; 2391,1)	75	100% (95,2; 100)	5494,6 (4266,3; 7076,5)
W-135	169	100% (97,8; 100)	4635,7 (3942,5; 5450,7)	75	100% (95,2; 100)	9078,0 (7087,7; 11627,1)
Y	169	100%	7799,9	75	100%	13895,5

		(97,8; 100)	(6682,8; 9103,6)		(95,2; 100)	(11186,2; 17260,9)
--	--	-------------	------------------	--	-------------	--------------------

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

*getest in GSK-laboratoria

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Nimenrix voor de preventie van meningokokkenziekten veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*-groep A, C, W-135 en Y in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

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 onderzoek op het gebied van lokale verdraagbaarheid, acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit en vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

sucrose
trometamol

Oplosmiddel:

natriumchloride
water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie:

Na reconstitutie moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter chemische en fysische stabiliteit bij gebruik gedurende 24 uur bij 30°C aangetoond.

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 ampul (type I glas).

Verpakkingsgrootten van 1, 10 en 100.

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 dat in ampullen wordt geleverd

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

1. Breek de kop van de ampul, zuig het oplosmiddel met een spuit op en voeg het oplosmiddel toe aan het poeder
2. Het mengsel moet goed worden geschud totdat het poeder compleet opgelost is in het oplosmiddel.

Het gereconstitueerde vaccin is een heldere kleurloze oplossing.

Het gereconstitueerde vaccin moet vóór toediening visueel 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 moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt.

Om het vaccin toe te dienen moet een nieuwe naald 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

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, België

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

EU/1/12/767/005

EU/1/12/767/006

EU/1/12/767/007

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 2012

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>).