

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimenrix прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Конюгатна ваксина срещу менингококи от групи А, С, W-135 и Y  
(Meningococcal groups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine)

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След разтваряне една доза (0,5 ml) от ваксината съдържа:

<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група А <sup>1</sup> ( <i>Neisseria meningitidis</i> group A polysaccharide <sup>1</sup> )	5 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група С <sup>1</sup> ( <i>Neisseria meningitidis</i> group C polysaccharide <sup>1</sup> )	5 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група W-135 <sup>1</sup> ( <i>Neisseria meningitidis</i> group W-135 polysaccharide <sup>1</sup> )	5 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група Y <sup>1</sup> ( <i>Neisseria meningitidis</i> group Y polysaccharide <sup>1</sup> )	5 микрограма
<sup>1</sup> конюгиран с тетаничен токсид (протеинов носител)	44 микрограма

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор  
Прахът или компактната маса са бели.  
Разтворителят е прозрачен и безцветен.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Nimenrix е показан за активна имунизация срещу инвазивно менингококово заболяване, причинявано от *Neisseria meningitidis* групи А, С, W-135 и Y, при лица на възраст от 6 седмици.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Nimenrix трябва да се прилага в съответствие с наличните официални препоръки.

#### *Първична имунизация*

Кърмачета на възраст от 6 седмици до под 6 месеца: трябва да се приложат две дози, всяка от 0,5 ml, с интервал от 2 месеца между дозите.

Кърмачета, навършили 6 месеца, деца, юноши и възрастни: трябва да се приложи единична доза от 0,5 ml.

При някои лица може да се сметне за подходящо да се приложи допълнителна първична доза Nimenrix (вж. точка 4.4).

#### *Бустер дози*

Налични са данни за персистирането на антителата след ваксиниране с Nimenrix за период до 10 години след ваксиниране (вж. точки 4.4 и 5.1).

След завършване на първичния имунизационен курс при кърмачета на възраст от 6 седмици до под 12 месеца трябва да се приложи бустер доза на 12-месечна възраст с интервал от поне 2 месеца след последната ваксинация с Nimenrix (вж. точка 5.1).

Nimenrix може да се приложи като бустер доза при ваксинирани преди това лица на възраст 12 месеца и по-големи, ако им е направена първична ваксинация с конюгатна или обикновена полизахаридна менингококова ваксина (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### Начин на приложение

Имунизацията трябва да се прави само чрез интрамускулно инжектиране.

При кърмачета, препоръчителното място на инжектиране е антеролатералната част на бедрото. При лица на възраст от 1 година, препоръчителното място на инжектиране е антеролатералната част на бедрото или делтоидния мускул. (вж. точки 4.4 и 4.5).

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Nimenrix не трябва при никакви обстоятелства да се прилага вътресъдово, интрадермално или подкожно.

По правилата на добрата клинична практика ваксинацията трябва да се предшества от преглед на историята на предишните заболявания (особено по отношение на предишна ваксинация и възможна поява на нежелани реакции) и от клиничен преглед.

Винаги трябва да има готовност за прилагане на подходящо лечение и наблюдение в редките случаи на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

#### Интеркурентно заболяване

Ваксинацията с Nimenrix трябва да бъде отложена при лица, страдащи от остро, тежко фебрилно заболяване. Наличието на лека инфекция, напр. простуда, не трябва да води до отлагане на ваксинацията.

#### Синкоп

Синкоп (припадък) може да настъпи след или дори преди всяка ваксинация, особено при юноши, като психогенна реакция към инжектирането с игла. Той може да се съпровожда от няколко неврологични признака като преходно смущение на зрението, парестезия и тонично-клонични движения на крайниците по време на възстановяването. Важно е да са налице процедури за избягване на нараняване вследствие на припадъците.

## Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Nimenrix трябва да се прилага с повишено внимание при лица с тромбоцитопения или нарушение на кръвосъсирването, тъй като при тези лица след интрамускулно приложение може да се появи кръвене.

## Имунен дефицит

Може да се очаква да не се постигне задоволителен имунен отговор при пациенти на имunosупресивна терапия или пациенти с имунен дефицит.

Лица с наследствени дефекти в системата на комплемента (например, дефицит на C5 или C3) и лица, приемащи лекарства, които инхибират крайните етапи от активацията на комплемента (например екулизумаб) са в повишен риск за инвазивно заболяване, причинено от *Neisseria meningitidis* групи A, C, W-135 и Y, дори и да развият антитела след ваксинация с Nimenrix.

## Предпазване от менингококово заболяване

Nimenrix предпазва само от инфекции, причинени от *Neisseria meningitidis* групи A, C, W-135 и Y. Ваксината не предпазва от инфекции с други групи *Neisseria meningitidis*.

Защитен имунен отговор може да не бъде постигнат при всички ваксинирани.

### *Ефект на предшестваща ваксинация с обикновена полизахаридна менингококова ваксина*

Лицата с предшестваща ваксинация с обикновена полизахаридна менингококова ваксина и ваксинирани с Nimenrix 30 до 42 месеца по-късно имат по-ниски средни геометрични титри (GMTs), измерени чрез изследване за серумна бактерицидна активност със заешки комплемент (rabbit complement serum bactericidal assay, rSBA), в сравнение с лицата, които не са ваксинирани с никаква менингококова ваксина през последните 10 години (вж. точка 5.1). Клиничната значимост на тази находка не е известна.

### *Ефекти на преваксиналните антитела срещу тетаничен токсид*

Безопасността и имуногеността на Nimenrix са оценени при последователно или едновременно прилагане с ваксина, съдържаща дифтерийни и тетанични токсиди, безклетъчна коклюшна компонента, инактивирани полиовируси (1, 2 и 3), хепатит В повърхностен антиген и *Haemophilus influenzae* тип b полирибозил рибозофосфат конюгиран с тетаничен токсид (DTaP-HBV-IPV/Hib) през втората година от живота. Прилагането на Nimenrix един месец след DTaP-HBV-IPV/Hib ваксината е довело до по-ниски rSBA GMTs към групи A, C и W-135 в сравнение с едновременното приложение (вж. точка 4.5). Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

### *Имунен отговор при кърмачета на възраст от 6 месеца до под 12 месеца*

Единичната доза, приложена на 6 месеца, се свързва с по-ниски титри при изследване за серумна бактерицидна активност с човешки комплемент (human complement serum bactericidal assay, hSBA) към група W-135 и Y, в сравнение с три дози, приложени на 2, 4 и 6 месеца (вж. точка 5.1). Клиничната значимост на това наблюдение не е известна. Ако кърмаче на възраст от 6 месеца до под 12 месеца се очаква да бъде изложено на конкретен риск от инвазивно менингококово заболяване поради експозиция на групи W-135 и/или Y, може да се обмисли прилагането на втора първична доза Nimenrix след интервал от 2 месеца.

### *Имунни отговори при деца на възраст 12-14 месеца*

Деца на възраст 12-14 месеца имат сходни rSBA титри към групи A, C, W-135 и Y един месец след една доза Nimenrix или един месец след две дози Nimenrix, приложени с интервал от два месеца между дозите.

Единичната доза се свързва с по-ниски титри при hSBA към група W-135 и Y в сравнение с две дози, приложени с интервал от два месеца между дозите. Сходни отговори към група A и C са

наблюдавани след една или две дози (вж. точка 5.1). Клиничната значимост на това наблюдение не е известна. Ако се очаква дете да е изложено на особен риск от инвазивно менингококово заболяване поради експозиция на група W-135 и/или Y, може да се обмисли прилагането на втора доза Nimenrix след интервал от 2 месеца. Вижте “Персистиране на титрите на серумните бактерицидни антитела” относно спадането на антителата срещу група A или група C след първата доза от Nimenrix при деца на възраст 12-23 месеца.

#### Персистиране на титрите на серумните бактерицидни антитела

След прилагане на Nimenrix е установено спадане на титрите на серумните бактерицидни антитела срещу група A, когато се използва hSBA (вж. точка 5.1). Клиничната значимост на това наблюдение не е известна. Все пак, ако се очаква лицето да бъде изложено на особен риск от експозиция на група A и е получило доза Nimenrix преди повече от приблизително една година, може да се обмисли прилагане на бустер доза.

Наблюдавано е понижаване на титрите на антителата във времето за групи A, C, W-135 и Y. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна. Може да бъде обмислено прилагането на бустер доза при лица, ваксинирани в ранна детска възраст, при които рискът от излагане на менингококово заболяване, причинявано от група A, C, W-135 и Y (вж. точка 5.1) остава висок.

#### Ефект на Nimenrix върху концентрациите на антитетаничните антитела

Въпреки че е наблюдавано повишаване на концентрациите на антителата към тетаничния токсин (ТТ) след ваксинация с Nimenrix, Nimenrix не замества имунизацията срещу тетанус. Приложение на Nimenrix едновременно или един месец преди ваксина, съдържаща тетаничен токсин, през втората година от живота, не нарушава отговора към тетаничния токсин и не засяга значително безопасността. Няма налични данни за възрастта над 2 години.

#### Съдържание на натрий

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

При кърмачета, Nimenrix може да се прилага съпътстващо с комбинирани DTaP-HBV-IPV/Hib ваксини и с 10-валентна пневмококова конюгатна ваксина.

От едногодишна възраст и нагоре, Nimenrix може да се прилага едновременно с всяка от следните ваксини: ваксини срещу хепатит А (HAV) и хепатит В (HBV), ваксина срещу морбили, паротит и рубеола (MMR), ваксина срещу морбили, паротит, рубеола и варицела (MMRV), 10-валентна пневмококова конюгатна ваксина или сезонна ваксина срещу грип без адювант.

През втората година от живота, Nimenrix може да се прилага едновременно и с комбинирани ваксини срещу дифтерия, тетанус и коклюш (безклетъчни) (DTaP), включително и с DTaP ваксини, комбинирани с хепатит В, инактивиран полиовирус или *Haemophilus influenzae* тип b (HBV, IPV или Hib), като DTaP-HBV-IPV/Hib ваксина и 13-валентна пневмококова конюгатна ваксина.

При лица на възраст от 9 до 25 години Nimenrix може да се прилага съпътстващо с двувалентна ваксина срещу човешки папиломавирус [тип 16 и 18], рекомбинантна (HPV2).

Когато е възможно, Nimenrix и ваксина, съдържаща тетаничен токсин, като DTaP-HBV-IPV/Hib ваксината, трябва да се прилагат едновременно или Nimenrix трябва да се приложи поне един месец преди ваксината с тетаничен токсин.

Един месец след едновременно приложение с 10-валентна пневмококова конюгатна ваксина са наблюдавани по-ниски средни геометрични концентрации (GMCs) и GMTs на антителата в опсонофагоцитно изпитване (OPA) за един от пневмококовите серотипове (18С, конюгиран с тетаничен токсид протеинов носител). Клиничната значимост на това наблюдение не е известна. Едновременното приложение не е повлияло имунния отговор към другите девет пневмококови серотипа.

Един месец след едновременно приложение с комбинирана адсорбирана ваксина срещу тетанус, дифтерия (с намалено антигенно съдържание) и коклюш (безклетъчна) (Tdap), при участници на възраст от 9 до 25 години, са наблюдавани по-ниски GMCs към всеки един от коклюшните антигени (коклюшен токсид [PT], филаментозен хемаглутинин [FHA] и пертактин [PRN]). Повече от 98% от участниците имат анти- PT, FHA или PRN концентрации над граничните прагови стойности на теста. Клиничната значимост на тези находки не е известна. Едновременното приложение не е повлияло имунния отговор към Nimenrix или тетаничните или дифтерийните антигени, включени в Tdap.

При едновременно приложение на Nimenrix с друга инжекционна ваксина, ваксините трябва винаги да се прилагат на различни инжекционни места.

Може да се очаква да не се постигне задоволителен имуен отговор при пациенти на имуносупресивна терапия.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Опитът от употреба на Nimenrix при бременни жени е ограничен.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Nimenrix трябва да се прилага по време на бременност само когато е наложително и възможните ползи надвишават потенциалните рискове за плода.

##### Кърмене

Не е известно дали Nimenrix се екскретира в кърмата.

Nimenrix трябва да се прилага при кърмачки само когато възможните ползи надвишават потенциалните рискове.

##### Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с фертилитета.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите на Nimenrix върху способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, някои от нежеланите реакции, споменати в точка 4.8 “Нежелани лекарствени реакции”, могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Nimenrix, представена в таблицата по-долу, се основава на две бази данни от клинични проучвания, както следва:

- Сборен анализ на данни от 9 621 участници, на които е приложена единична доза Nimenrix. Това включва 3 079 малки деца (от 12 до 23 месеца), 909 деца на възраст между 2 и 5 години, 990 деца на възраст между 6 и 10 години, 2 317 юноши (от 11 до 17 години) и 2 326 възрастни (от 18 до 55 години).
- Данни от проучване при кърмачета на възраст 6 до 12 седмици по време на първата доза (проучване MenACWY-TT-083), при което на 1 052 пациенти е приложена поне една доза от първични серии от 2 или 3 дози Nimenrix, и на 1 008 е приложена бустер доза на възраст приблизително 12 месеца.

Данните за безопасността са оценени и в отделно проучване, при което единична доза Nimenrix е приложена на 274 лица на възраст 56 години и повече.

### *Локални и общи нежелани реакции*

В групите на възраст 6-12 седмици и 12-14 месеца, които са получили 2 дози Nimenrix с интервал от 2 месеца между дозите, първата и втората доза се свързват със сходна локална и системна реактогенност.

Профилът на локалните и общите нежелани реакции на бустер дозата Nimenrix, приложена на участници на възраст от 12 месеца до 30 години, след първична ваксинация с Nimenrix или други конюгатни или обикновени полизахаридни менингококови ваксини, е сходен с профила на локалните и общите нежелани реакции, наблюдавани след първична ваксинация с Nimenrix, с изключение на гастроинтестиналните симптоми (включително диария, повръщане и гадене), които са много чести при участниците на възраст 6 и повече години.

### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Съобщените нежелани лекарствени реакции са изброени по честота според следните категории:

Много чести: ( $\geq 1/10$ )  
Чести: ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )  
Нечести: ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )  
Редки: ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )  
Много редки: ( $< 1/10\ 000$ )

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 1 показва нежеланите реакции, докладвани от проучванията при участници на възраст от 6 седмици до 55 години и от постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции, съобщени при лица на възраст  $> 55$  години са сходни с наблюдаваните при по-млади възрастни.

<b>Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции по системо-органен клас</b>		
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани реакции</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота***	Лимфаденопатия
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Загуба на апетит
Психични нарушения	Много чести Нечести	Раздразнителност Безсъние Плач
Нарушения на нервната система	Много чести	Сънливост Главоболие

<b>Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции по системо-органен клас</b>		
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани реакции</b>
	Нечести	Хипоестезия Замаяност
	Редки	Фебрилен гърч
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария Повръщане Гадене*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Сърбеж Уртикария Обрив**
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Миалгия Болка в крайниците
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Повишена температура Подуване на мястото на инжектиране Болка на мястото на инжектиране Зачервяване на мястото на инжектиране Умора
	Чести	Хематом на мястото на инжектиране*
	Нечести	Неразположение Уплътняване на мястото на инжектиране Сърбеж на мястото на инжектиране Затопяне на мястото на инжектиране Анестезия на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота ***	Обширно подуване на крайника в областта на мястото на инжектиране, често свързано със зачервяване, понякога с включване на съседна става или подуване на целия инжектиран крайник

\* Гадене и хематом на мястото на инжектиране се наблюдават с честота „Нечести“ при кърмачета

\*\* Обрив се наблюдава с честота „Чести“ при кърмачета

\*\*\* НЛР, идентифицирана в постмаркетинговия период

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### **4.9 Предозиране**

Не са съобщавани случаи на предозиране.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: ваксини, менингококови ваксини, АТС код: J07AH08



## Механизъм на действие

Антикапсулните менингококови антители предпазват от развитие на менингококово заболяване чрез комплемент-медирана бактерицидна активност. Nimenrix индуцира производството на бактерицидни антители срещу капсулни полизахариди на *Neisseria meningitidis* групи А, С, W-135 и Y, при измерване в изследване с rSBA или с hSBA.

## Имуногенност при кърмачета

В проучване MenACWY-TT-083, първата доза е прилагана на възраст от 6 до 12 седмици, втората е прилагана след интервал от 2 месеца и третата (бустер) доза е прилагана на възраст приблизително 12 месеца. DTaP-HBV-IPV/Hib и 10-валентна пневмококова ваксина са прилагани едновременно. Прилагането на Nimenrix води до rSBA и hSBA титри срещу четирите менингококови групи, както е показано в таблица 2. Отговорът срещу група С е неинфериорен на предизвикания от разрешените за употреба MenC-CRM и MenC-TT ваксини по отношение на проценти с rSBA титри  $\geq 8$  1 месец след втората доза.

Данните от това проучване подкрепят екстраполирането на данните за имуногенността и дозировката при кърмачета на възраст от 12 седмици до под 6 месеца.

**Таблица 2: rSBA и hSBA титри след две дози Nimenrix (или MenC-CRM или MenC-TT), приложени с интервал от 2 месеца след първата доза при кърмачета на възраст от 6 до 12 седмици и след бустер на 12-месечна възраст (проучване MenACWY-TT-083)**

Менингококова група	Група с ваксина	Времева точка	rSBA*			hSBA**		
			N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)	N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	След доза 2 <sup>(1)</sup>	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		След бустер <sup>(1)</sup>	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4; 100)	1007 (836; 1214)
C	Nimenrix	След доза 2 <sup>(1)</sup>	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		След бустер <sup>(1)</sup>	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	MenC-CRM ваксина	След доза 2 <sup>(1)</sup>	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		След бустер <sup>(1)</sup>	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	MenC-TT ваксина	След доза 2 <sup>(1)</sup>	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		След бустер <sup>(1)</sup>	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	Nimenrix	След доза 2 <sup>(1)</sup>	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		След бустер <sup>(1)</sup>	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)
Y	Nimenrix	След доза 2 <sup>(1)</sup>	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		След бустер <sup>(1)</sup>	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

Анализът на имуногенността е проведен на първичната кохорта, съгласно протокола (according-to-protocol, ATP).

\*rSBA изследване, проведено в лаборатории на агенцията по обществено здраве Англия (Public Health England, PHE) в Обединеното кралство

\*\*hSBA изследване, проведено в лаборатории на GSK

<sup>(1)</sup> кръвни проби са взети 21 до 48 дни след ваксинацията

В проучване MenACWY-TT-087 кърмачетата получават или единична първична доза на 6 месеца, последвана от бустер доза на 15-18 месеца (DTaP-IPV/Hib и 10-валентна пневмококова конюгатна ваксина е приложена едновременно в двете времеви точки на ваксиниране), или три първични дози на 2, 4 и 6 месеца, последвани от бустер доза на 15-18 месеца. Единичната първична доза, приложена на 6-месечна възраст, води до силни rSBA титри към четирите менингококови групи, измерени чрез процента на участниците с rSBA титри  $\geq 8$ , които са сравними с отговорите след последната доза на тридозовата първична серия. Бустер дозата води до сравними между двете дозови групи силни отговори към всички четири групи менингококи. Резултатите са представени в таблица 3.

**Таблица 3: rSBA и hSBA титри след единична доза Nimenrix при кърмачета на възраст 6 месеца и преди и след бустер на възраст 15-18 месеца (проучване MenACWY-TT-087)**

Менингококова група	Времева точка	rSBA*			hSBA**		
		N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)	N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)
A	След доза 1 <sup>(1)</sup>	163	98,8% (95,6; 99,9)	1 333 (1 035; 1 716)	59	98,3% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Преди бустер	131	81,7% (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2% (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	След бустер <sup>(1)</sup>	139	99,3% (96,1; 100)	2 762 (2 310; 3 303)	83	100% (95,7; 100)	1 416 (1 140; 1 758)
C	След доза 1 <sup>(1)</sup>	163	99,4% (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100% (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Преди бустер	131	65,6% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	След бустер <sup>(1)</sup>	139	99,3% (96,1; 100)	2 525 (2 102; 3 033)	92	100% (96,1; 100)	13 360 (10 953; 16 296)
W	След доза 1 <sup>(1)</sup>	163	93,9% (89; 97)	1 256 (917; 1 720)	47	87,2% (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Преди бустер	131	77,9% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	След бустер <sup>(1)</sup>	139	100% (97,4; 100)	3 145 (2 637; 3 750)	59	100% (93,9; 100)	9 016 (7 045; 11 537)
Y	След доза 1 <sup>(1)</sup>	163	98,8% (95,6; 99,9)	1 470 (1 187; 1 821)	52	92,3% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Преди бустер	131	88,5% (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	След бустер <sup>(1)</sup>	139	100% (97,4; 100)	2 749 (2 301; 3 283)	69	100% (94,8; 100)	5 978 (4 747; 7 528)

Анализът на имуногенността е проведен на първичната АТР кохорта.

\*rSBA изследване, проведено в лаборатории на агенцията по общественото здраве Англия (Public Health England, PHE) в Обединеното кралство.

\*\*hSBA изследване, проведено в Neomed, Канада

<sup>(1)</sup> кръвни проби са взети 1 месец след ваксинацията

Измерването на hSBA титрите е вторична крайна точка в проучване MenACWY-TT-087. Въпреки че сходни отговори към група А и С са наблюдавани при двете схеми на прилагане, единичната първична доза при кърмачета на 6 месеца се свързва с по-ниски hSBA титри към група W-135 и Y, измерено чрез процента на участниците с hSBA титри  $\geq 8$  [съответно 87,2% (95% CI: 74,3; 95,2) и 92,3% (95% CI: 81,5; 97,9)] в сравнение с три първични дози на възраст 2, 4 и 6 месеца [съответно 100% (95% CI: 96,6; 100) и 100% (95% CI: 97,1; 100)] (вж. точка 4.4). След бустер доза hSBA титрите към всичките четири менингококови групи са сравними между двете схеми на прилагане. Резултатите са представени в таблица 3.

#### Имуногенност при малки деца на възраст 12-23 месеца

В клиничните проучвания MenACWY-TT-039 и MenACWY-TT-040 прилагането на единична доза Nimenrix води до SBA титри срещу четирите менингококови групи, като rSBA титрите срещу група С са сравними с титрите, предизвикани от разрешената за употреба MenC-CRM ваксина по отношение на процента участници с rSBA титри  $\geq 8$ . В проучване MenACWY-TT-039 hSBA титри също са измерени като вторична крайна точка. Резултатите са представени в таблица 4.

**Таблица 4: SBA\* титри след единична доза Nimenrix (или MenC-CRM) при малки деца на възраст 12-23 месеца (проучвания MenACWY-TT-039/040)**

Менингококова група	Група с ваксина	Изпитване MenACWY-TT-039 <sup>(1)</sup>						Изпитване MenACWY-TT-040 <sup>(2)</sup>		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)	N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)	N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	35 4	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	33 8	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)	18 3	98,4% (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	Nimenrix	35 4	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	34 1	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)	18 3	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	MenC-CRM ваксина	12 1	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	11 6	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)	11 4	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	Nimenrix	35 4	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	33 6	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)	18 6	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	Nimenrix	35 4	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	32 9	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)	18 5	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортите.

<sup>(1)</sup> кръвни проби са взети 42 до 56 дни след ваксинацията

<sup>(2)</sup> кръвни проби са взети 30 до 42 дни след ваксинацията

\*SBA изследвания, проведени в лаборатории на GSK

#### Дългосрочна имуногенност при малки деца

Проучването MenACWY-TT-104 оценява имуногенността след 1 месец и персистирането на отговора до 5 години след 1 или 2 дози Nimenrix (приложени през интервал от 2 месеца между дозите) при малки деца на възраст от 12 до 14 месеца. Един месец след една или две дози, Nimenrix води до rSBA титри срещу всичките четири менингококови групи, които са сходни по отношение на процента участници с rSBA титър  $\geq 8$  и GMT. Като вторична крайна точка са измерени hSBA титрите. Един месец след една или две дози Nimenrix води до hSBA титри срещу групи W-135 и Y, които са по-високи по отношение на процента на участниците с hSBA титър  $\geq 8$ , когато са приложени две дози, в сравнение с една (вж. точка 4.4). Nimenrix води до hSBA титри срещу групи А и С, които са сходни по отношение на процента на участниците с hSBA титър  $\geq 8$ , когато са приложени две дози, в сравнение с една. На година 5 е наблюдавана само малка разлика в персистирането на антителата между една и две дози по отношение на

процентите от участниците с hSBA титър  $\geq 8$  срещу всичките групи. Персистиране на антителата е наблюдавано на година 5 срещу групи С, W-135 и Y. След една и две дози процентът на участниците с hSBA титър  $\geq 8$  за група С е съответно 60,7% и 67,8%, за група W-135 е 58,9% и 63,6% и за група Y е 61,5% и 54,2%. За група А 27,9% и 17,9% от участниците, получаващи съответно една или две дози, са с hSBA титър  $\geq 8$ . Резултатите са представени в таблица 5.

**Таблица 5: rSBA и hSBA титри след една или две дози Nimenrix, като първата доза е приложена на малки деца на възраст 12-14 месеца и персистиране до 5 години (проучване MenACWY-TT-104)**

Менинго-кокова група	Група с доза Nimenrix	Времева точка <sup>(1)</sup>	rSBA*			hSBA**		
			N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)	N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)
А	1 доза	След доза 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
		Година 1	167	63,5% (55,7; 70,8)	62,7 (42,6; 92,2)	70	35,1% (25,9; 49,5)	6,1 (4,1; 8,9)
		Година 3	147	46,9% (38,7; 55,3)	29,7 (19,8; 44,5)	55	36,4% (23,8; 50,4)	5,8 (3,8; 8,9)
		Година 5	133	58,6% (49,8; 67,1)	46,8 (30,7; 71,5)	61	27,9% (17,1; 40,8)	4,4 (3,1; 6,2)
	2 дози	След доза 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)
		След доза 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
		Година 1	143	70,6% (62,4; 77,9)	76,6 (50,7; 115,7)	62	35,5% (23,7; 48,7)	6,4 (4,2; 10,0)
		Година 3	121	54,5% (45,2; 63,6)	28,5 (18,7; 43,6)	50	36,0% (22,9; 50,8)	5,4 (3,6; 8,0)
		Година 5	117	65,8% (56,5; 74,3)	69,9 (44,7; 109,3)	56	17,9% (8,9; 30,4)	3,1 (2,4; 4,0)
	С	1 доза	След доза 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)
Година 1			167	49,1% (41,3; 56,9)	16,2 (12,4; 21,1)	71	81,7% (70,7; 89,9)	35,2 (22,5; 55,2)
Година 3			147	35,4% (27,7; 43,7)	9,8 (7,6; 12,7)	61	65,6% (52,3; 77,3)	23,6 (13,9; 40,2)
Година 5			132	20,5% (13,9; 28,3)	6,6 (5,3; 8,2)	61	60,7% (47,3; 72,9)	18,1 (10,9; 30,0)
2 дози		След доза 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		След доза 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
		Година 1	143	55,2% (46,7; 63,6)	21,2 (15,6; 28,9)	63	93,7% (84,5; 98,2)	73,4 (47,5; 113,4)
		Година 3	121	33,9% (25,5; 43,0)	11,5 (8,4; 15,8)	56	67,9% (54,0; 79,7)	27,0 (15,6; 46,8)

Менинго- кокова група	Група с доза Nimenrix	Времева точка <sup>(1)</sup>	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
		Година 5	116	28,4% (20,5; 37,6)	8,5 (6,4; 11,2)	59	67,8% (54,4; 79,4)	29,4 (16,3; 52,9)
<b>W-135</b>	<b>1 доза</b>	След доза 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5% (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
		Година 1	167	65,3% (57,5; 72,5)	57,2 (39,9; 82,0)	72	95,8% (88,3; 99,1)	209,0 (149,9; 291,4)
		Година 3	147	59,2% (50,8; 67,2)	42,5 (29,2; 61,8)	67	71,6% (59,3; 82,0)	30,5 (18,7; 49,6)
		Година 5	133	44,4% (35,8; 53,2)	25,0 (16,7; 37,6)	56	58,9% (45,0; 71,9)	20,8 (11,6; 37,1)
	<b>2 дози</b>	След доза 1	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9% (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		След доза 2	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
		Година 1	143	77,6% (69,9; 84,2)	123 (82,7; 183)	65	98,5% (91,7; 100,0)	232,6 (168,3; 321,4)
		Година 3	121	72,7% (63,9; 80,4)	92,9 (59,9; 144)	54	87,0% (75,1; 94,6)	55,5 (35,3; 87,1)
		Година 5	117	50,4% (41,0; 59,8)	37,1 (23,3; 59,0)	44	63,6% (47,8; 77,6)	19,5 (10,7; 35,2)
	<b>Y</b>	<b>1 доза</b>	След доза 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	67,6% (55,5; 78,2)
Година 1			167	73,1% (65,7; 79,6)	76,8 (54,2; 109,0)	62	91,9% (82,2; 97,3)	144 (97,2; 214,5)
Година 3			147	61,9% (53,5; 69,8)	58,0 (39,1; 86,0)	64	53,1% (40,2; 65,7)	17,3 (10,1; 29,6)
Година 5			133	47,4% (38,7; 56,2)	36,5 (23,6; 56,2)	65	61,5% (48,6; 73,3)	24,3 (14,3; 41,1)
<b>2 дози</b>		След доза 1	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3% (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		След доза 2	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)
		Година 1	143	79,7% (72,2; 86,0)	112,3 (77,5; 162,8)	58	87,9% (76,7; 95,0)	143,9 (88,5; 233,8)
		Година 3	121	68,6% (59,5; 76,7)	75,1 (48,7; 115,9)	52	61,5% (47,0; 74,7)	24,1 (13,3; 43,8)
		Година 5	117	58,1% (48,6; 67,2)	55,8 (35,7; 87,5)	48	54,2% (39,2; 68,6)	16,8 (9,0; 31,3)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортите.

<sup>(1)</sup> кръвни проби са взети 21 до 48 дни след ваксинацията

\*rSBA изследване, проведено в лабораториите на PHE

\*\*hSBA изследване, проведено в лаборатории на GSK

rSBA и hSBA титрите са определени за период от 10 години при деца, първоначално ваксинирани с една доза Nimenrix или MenC-CRM на възраст от 12 до 23 месеца в проучване MenACWY-TT-027. Персистирането на SBA титрите е оценено в две разширени проучвания: MenACWY-TT-032 (до 5 години) и MenACWY-TT-100 (до 10 години). Проучване MenACWY-TT-100 също оценява отговора към единична бустер доза Nimenrix, приложена 10 години след първоначалната ваксинация с Nimenrix или MenC-CRM. Резултатите са представени в таблица 6 (вж. точка 4.4).

**Таблица 6: rSBA и hSBA титри след единична доза Nimenrix (или MenC-CRM) при малки деца на възраст 12-23 месеца, персистиране до 10 години и след бустер, приложен 10 години след първоначалното ваксиниране (проучвания MenACWY-TT-027/032/100)**

Менингококова група	Група с ваксина	Времева точка	rSBA *			hSBA **		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		Година 4 <sup>(2)</sup>	45	64,4% (48,8; 78,1)	35,1 (19,4; 63,4)	44	52,3% (36,7; 67,5)	8,8 (5,4; 14,2)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	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)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	62	66,1% (53,0; 77,7)	28,9 (16,4; 51,0)	59	25,4% (15,0; 38,4)	4,2 (3,0; 5,9)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190 (165; 219)
		Година 4 <sup>(2)</sup>	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	62	82,3% (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	MenC-CRM vaccine	Месец 1 <sup>(1)</sup>	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		Година 4 <sup>(2)</sup>	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)
W-135	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		Година 4 <sup>(2)</sup>	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	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)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	62	30,6% (19,6; 43,7)	15,8 (9,1; 27,6)	52	44,2% (30,5; 58,7)	7,7 (4,9; 12,2)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	62	100% (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)

	Година 4 <sup>(2)</sup>	45	62,2% (46,5; 76,2)	44,9 (22,6; 89,3)	41	87,8% (73,8; 95,9)	74,6 (44,5; 125)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	49	42,9% (28,8; 57,8)	20,6 (10,9; 39,2)	45	80,0% (65,4; 90,4)	70,6 (38,7; 129)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	62	45,2% (32,5; 58,3)	27,4 (14,7; 51,0)	56	42,9% (29,7; 56,8)	9,1 (5,5; 15,1)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортите 1 месец и 5 години след ваксинация и на АТР кохортата с бустер. Участниците със субоптимален отговор към менингококова група С (дефиниран като SBA титър под предварително дефинираната гранична стойност за теста) трябва да получат допълнителна доза MenC ваксина преди година 6. Тези участници са изключени от анализа на година 4 и 5, но са включени в анализа на година 10.

- (1) Проучване MenACWY-TT-027
- (2) Проучване MenACWY-TT-032
- (3) Проучване MenACWY-TT-100
- (4) Кръвни проби са взети 1 месец след бустер доза на година 10.

\*rSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK за пробите 1 месец след първичната ваксинация и в лабораториите на PHE в Обединеното кралство за следващите времеви точки.

\*\* hSBA изследване, извършено в лабораториите на GSK и в Neomed, Канада за времеви точки в проучване MenACWY-TT-100.

#### Персистиране на бустер отговор

Проучване MenACWY-TT-102 оценява персистирането на SBA титрите до 6 години след бустер доза Nimenrix или MenC-CRM<sub>197</sub>, приложена в проучване MenACWY-TT-048 на деца, които първоначално са получили същата ваксина на възраст от 12 до 23 месеца в проучване MenACWY-TT-039. Единична бустер доза е приложена 4 години след първоначалната ваксинация. Резултатите са показани в таблица 7 (вж. точка 4.4).

**Таблица 7: rSBA и hSBA титри след единична доза Nimenrix (или MenC-CRM) при малки деца на възраст 12-23 месеца, персистиране на 4 години и отговор след бустер 4 години след първоначалната ваксинация и персистиране до 6 години след бустер ваксинация (проучвания MenACWY-TT-039/048/102)**

Менингококова група	Група с ваксина	Времева точка	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	354	99,7% (98,4; 100,0)	2205 (2 008; 2 422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		Година 4 <sup>(2)</sup> (Преди бустер с Nimenrix)	212	74,5% (68,1; 80,2)	112 (80,3; 156)	187	28,9% (22,5; 35,9)	4,8 (3,9; 5,9)
		(След бустер) <sup>(2,3)</sup>	214	100% (98,3; 100)	7 173 (6 389; 8 054)	202	99,5% (97,3; 100)	1 343 (1 119; 1 612)
		5 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	137	89,8% (83,4; 94,3)	229 (163; 322)	135	53,3% (44,6; 62,0)	13,2 (9,6; 18,3)
		6 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	134	92,5% (86,7; 96,4)	297 (214; 413)	130	58,5% (49,5; 67,0)	14,4 (10,5; 19,7)
C	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		Година 4 <sup>(2)</sup> (Преди бустер с Nimenrix)	213	39,9% (33,3; 46,8)	12,1 (9,6; 15,2)	200	73,0% (66,3; 79,0)	31,2 (23,0; 42,2)
		(След бустер) <sup>(2,3)</sup>	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15 831 (13 626; 18 394)
		5 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	137	80,3% (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3% (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	134	71,6% (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7% (93,4; 99,5)	259 (195; 345)

**Таблица 7: rSBA и hSBA титри след единична доза Nimenrix (или MenC-CRM) при малки деца на възраст 12-23 месеца, персистиране на 4 години и отговор след бустер 4 години след първоначалната ваксинация и персистиране до 6 години след бустер ваксинация (проучвания MenACWY-TT-039/048/102)**

Менингококова група	Група с ваксина	Времева точка	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
MenC-CRM ваксина	MenC-CRM ваксина	Месец 1 <sup>(1)</sup>	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
		Година 4 <sup>(2)</sup> (Преди бустер с MenC-CRM <sub>197</sub> )	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)
		(След бустер) <sup>(2,3)</sup>	43	100% (91,8; 100)	3718 (2 596; 5 326)	33	100% (89,4; 100)	8646 (5 887; 12 699)
		5 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	23	78,3% (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100% (85,2; 100)	241 (139; 420)
		6 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	23	65,2% (42,7; 83,6)	33,0 (14,7; 74,2)	23	95,7% (78,1; 99,9)	169 (94,1; 305)
W-135	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	354	100% (99,0; 100)	2 682 (2 453; 2 932)	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		Година 4 <sup>(2)</sup> (Преди бустер с Nimenrix)	213	48,8% (41,9; 55,7)	30,2 (21,9; 41,5)	158	81,6% (74,7; 87,3)	48,3 (36,5; 63,9)
		(След бустер) <sup>(2,3)</sup>	215	100% (98,3; 100)	10 950 (9 531; 12 579)	192	100% (98,1; 100)	14 411 (12 972; 16 010)
		5 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	137	88,3% (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100% (97,3; 100)	327 (276; 388)
		6 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	134	85,8% (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5% (94,7; 99,8)	314 (255; 388)
Y	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	354	100% (99,0; 100)	2 729 (2 473; 3 013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		Година 4 <sup>(2)</sup> (Преди бустер с Nimenrix)	213	58,2% (51,3; 64,9)	37,3 (27,6; 50,4)	123	65,9% (56,8; 74,2)	30,2 (20,2; 45,0)
		(След бустер) <sup>(2,3)</sup>	215	100% (98,3; 100)	4585 (4 129; 5 093)	173	100,0% (97,9; 100)	6 776 (5 961; 7 701)
		5 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	137	92,7% (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8% (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	134	94,0% (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7% (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортите за всяка времева точка.

- (1) Проучване MenACWY-TT-039
- (2) Проучване MenACWY-TT-048
- (3) Кръвни проби са взети 1 месец след бустер дозата на година 4.
- (4) Проучване MenACWY-TT-102

\* rSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK за пробите 1 месец след първичната ваксинация и в лаборатории на PHE в Обединеното кралство за следващите времеви точки за кръвните проби.

\*\*hSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK и в Neomed, Канада за времеви точки за проучване MenACWY-TT-102.

#### Имуногенност при деца на възраст 2-10 години

При проучване MenACWY-TT-081, единичната доза Nimenrix е показала не по-малка ефикасност спрямо друга разрешена за употреба MenC-CRM ваксина по отношение на ваксинен отговор към група С [съответно 94,8% (95% CI: 91,4; 97,1) и 95,7% (95% CI: 89,2; 98,8)]. GMT е по-ниско при групата на Nimenrix [2795 (95% CI: 2393; 3263)] спрямо MenC-CRM ваксина [5292 (95% CI: 3815; 7340)].



В проучване MenACWY-TT-038 единичната доза Nimenrix е показала не по-малка ефикасност от разрешената за употреба ACWY-PS ваксина по отношение на ваксинален отговор към четирите менингококови групи, както е показано в таблица 8.

**Таблица 8: rSBA\* титри след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при деца на възраст 2-10 години (проучване MenACWY-TT-038)**

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

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохорта.

<sup>(1)</sup> Кръвни проби са взети 1 месец след ваксинация

VR: ваксинален отговор, определен като процент на участниците с:

- rSBA титри  $\geq 32$  за първоначално серонегативни участници (т.е. rSBA титър преди ваксинация  $< 8$ )
- поне 4-кратно повишаване на rSBA титрите след ваксинирането за първоначално серопозитивни участници (т.е. rSBA титър преди ваксинацията  $\geq 8$ )

\* rSBA изследване, проведено в лаборатории на GSK

Персистирането на SBA титрите е оценено при първоначално ваксинирани деца в проучване MenACWY-TT-081, както е показано в таблица 9 (вж. точка 4.4).

**Таблица 9: rSBA и hSBA титри до 44 месеца след ваксинацията с Nimenrix (или MenC-CRM) при деца, ваксинирани на възраст 2-10 години (проучване MenACWY-TT-088)**

Менингококова група	Група с ваксина	Времева точка (месеци)	rSBA*			hSBA**		
			N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)	N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	32	193	86,5% (80,9; 91,0)	196 (144; 267)	90	25,6% (16,9; 35,8)	4,6 (3,3; 6,3)
		44	189	85,7% (79,9; 90,4)	307 (224; 423)	89	25,8% (17,1; 36,2)	4,8 (3,4; 6,7)
C	Nimenrix	32	192	64,6% (57,4; 71,3)	34,8 (26,0; 46,4)	90	95,6% (89,0; 98,8)	75,9 (53,4; 108)
		44	189	37,0% (30,1; 44,3)	14,5 (10,9; 19,2)	82	76,8% (66,2; 85,4)	36,4 (23,1; 57,2)
	MenC-CRM ваксина	32	69	76,8% (65,1; 86,1)	86,5 (47,3; 158)	33	90,9% (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 196)
		44	66	45,5% (33,1; 58,2)	31,0 (16,6; 58,0)	31	64,5% (45,4; 80,8)	38,8 (13,3; 113)
W-135	Nimenrix	32	193	77,2% (70,6; 82,9)	214 (149; 307)	86	84,9% (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101)
		44	189	68,3% (61,1; 74,8)	103 (72,5; 148)	87	80,5% (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	Nimenrix	32	193	81,3% (75,1; 86,6)	227 (165; 314)	91	81,3% (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119)
		44	189	62,4% (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114)	76	82,9% (72,5; 90,6)	127 (78,0; 206)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохорта за персистиране, адаптиран за всяка времева точка.

\*rSBA изследване, извършено в лабораториите на PHE в Обединеното кралство

\*\*hSBA изследване, извършено в лабораториите на GSK

Персистирането на hSBA титрите е оценено 1 година след ваксинацията при деца на възраст 6-10 години, първоначално ваксинирани в проучване MenACWY-TT-027 (Таблица 10) (вж. точка 4.4).

**Таблица 10: hSBA\* титри след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при деца на възраст 6-10 години и персистиране 1 година след ваксинацията (проучвания MenACWY-TT-027/028)**

Менингококова група	Група с ваксина	1 месец след ваксинацията (проучване MenACWY-TT-027)			Персистиране след 1 година (проучване MenACWY-TT-028)		
		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 ваксина	35	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)	35	5,7% (0,7; 19,2)	2,5 (1,9; 3,3)
C	Nimenrix	101	89,1% (81,3; 94,4)	156 (99,3; 244)	105	95,2% (89,2; 98,4)	129 (95,4; 176)
	ACWY-PS ваксина	38	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)	31	32,3% (16,7; 51,4)	7,7 (3,5; 17,3)
W-135	Nimenrix	103	95,1% (89,0; 98,4)	133 (99,9; 178)	103	100% (96,5; 100)	257 (218; 302)
	ACWY-PS ваксина	35	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)	31	12,9% (3,6; 29,8)	3,4 (2,0; 5,8)
Y	Nimenrix	89	83,1% (73,7; 90,2)	95,1 (62,4; 145)	106	99,1% (94,9; 100)	265,0 (213; 330)
	ACWY-PS ваксина	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)

Анализът на имуногенността е проведен на ATP кохортата за персистиране на Година 1.

hSBA изследване не е извършено на децата на възраст от 2 до <6 години (към момента на ваксинацията).

\*hSBA изследване, извършено в лабораториите на GSK

SBA титрите са определени за период от 10 години при деца, които първоначално са ваксинирани с една доза Nimenrix или ACWY-PS на възраст от 2 до 10 години в проучване MenACWY-TT-027. Персистирането на SBA титрите е оценено в две разширени проучвания: Men ACWY-TT-032 (до 5 години) и MenACWY-TT-100 (до 10 години). Проучване MenACWY-TT-100 също оценява отговора към единична бустер доза Nimenrix, приложена 10 години след първоначалната ваксинация с Nimenrix или ACWY-PS. Резултатите са показани в таблица 11 (вж. точка 4.4).

**Таблица 11: rSBA и hSBA титри след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при деца на възраст 2-10 години, персистиране до 10 години и след бустер доза, приложена 10 години след първоначалната ваксинация (проучвания MenACWY-TT-027/032/100)**

Менингококова група	Група с ваксина	Времева точка	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111 <sup>(5)</sup>	81,1% (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	98	90,8% (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Година 6 <sup>(3)</sup>	98	79,6% (70,3; 87,1)	107 (66,0; 174)	90	41,1% (30,8; 52,0)	6,5 (4,8; 8,8)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	73	89,0% (79,5; 95,1)	96,3 (57,1; 163)	62	33,9% (22,3; 47,0)	4,5 (3,3; 6,2)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	74	95,9% (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100% (95,1; 100)	1213 (994; 1481)

**Таблица 11: rSBA и hSBA титри след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при деца на възраст 2-10 години, персистиране до 10 години и след бустер доза, приложена 10 години след първоначалната ваксинация (проучвания MenACWY-TT-027/032/100)**

	<b>ACWY-PS ваксина</b>	Месец 1 <sup>(1)</sup>	75	100% (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35 <sup>(5)</sup>	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	13	15,4% (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Година 6 <sup>(3)</sup>	24	12,5% (2,7; 32,4)	5,8 (3,5; 9,6)	21	33,3% (14,6; 57,0)	5,9 (3,0; 11,7)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	17	23,5% (6,8; 49,9)	8,0 (3,3; 19,3)	17	29,4% (10,3; 56,0)	6,2 (2,4; 15,7)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	17	100% (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100% (80,5; 100)	211 (131; 340)
<b>C</b>	<b>Nimenrix</b>	Месец 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107 <sup>(5)</sup>	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	98	90,8% (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Година 6 <sup>(3)</sup>	98	82,7% (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8% (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	74	85,1% (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8% (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	74	100% (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100% (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
	<b>ACWY-PS ваксина</b>	Месец 1 <sup>(1)</sup>	74	100% (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38 <sup>(5)</sup>	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	13	100% (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Година 6 <sup>(3)</sup>	24	79,2% (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100% (85,8; 100)	235 (122; 451)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	17	76,5% (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100% (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	17	100% (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94,1% (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)
<b>W-135</b>	<b>Nimenrix</b>	Месец 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107 <sup>(5)</sup>	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	98	78,6% (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Година 6 <sup>(3)</sup>	98	73,5% (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5% (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	74	68,9% (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0% (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	74	100% (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100% (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	<b>ACWY-PS ваксина</b>	Месец 1 <sup>(1)</sup>	75	100% (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35 <sup>(5)</sup>	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	13	0% (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Година 6 <sup>(3)</sup>	24	12,5% (2,7; 32,4)	7,6 (3,7; 15,6)	23	30,4% (13,2; 52,9)	7,0 (2,9; 16,9)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	17	23,5% (6,8; 49,9)	15,4 (4,2; 56,4)	15	26,7% (7,8; 55,1)	4,1 (2,0; 8,5)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	17	94,1% (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100% (78,2; 100)	200 (101; 395)
<b>Y</b>	<b>Nimenrix</b>	Месец 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94 <sup>(5)</sup>	83,0% (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	98	78,6% (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Година 6 <sup>(3)</sup>	98	71,4% (61,4; 80,1)	136 (82,6; 225)	89	65,2% (54,3; 75,0)	40,3 (23,9; 68,1)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	74	67,6% (55,7; 78,0)	98,5 (54,3; 179)	65	72,3% (59,8; 82,7)	35,7 (21,0; 60,6)

**Таблица 11: rSBA и hSBA титри след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при деца на възраст 2-10 години, персистиране до 10 години и след бустер доза, приложена 10 години след първоначалната ваксинация (проучвания MenACWY-TT-027/032/100)**

	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	74	100% (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100% (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
<b>ACWY-PS ваксина</b>	Месец 1 <sup>(1)</sup>	75	100% (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32 <sup>(5)</sup>	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	13	7,7% (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
	Година 6 <sup>(3)</sup>	24	20,8% (7,1; 42,2)	11,6 (4,7; 28,7)	24	25,0% (9,8; 46,7)	7,3 (2,7; 19,8)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	17	17,6% (3,8; 43,4)	10,2 (3,5; 30,2)	14	35,7% (12,8; 64,9)	7,8 (2,5; 24,4)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	17	100% (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100% (80,5; 100)	454 (215; 960)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортите за всяка времева точка. Участниците със субоптимален отговор към менингококова група С (дефиниран като SBA титър под предварително дефинираната гранична стойност за теста) трябва да получат допълнителна доза MenC ваксина преди година 6. Тези участници са изключени от анализа на година 5, но са включени в анализа на години 6 и 10.

- (1) Проучване MenACWY-TT-027
- (2) Проучване MenACWY-TT-032
- (3) Проучване MenACWY-TT-100
- (4) Кръвни проби са взети 1 месец след бустер доза на година 10.
- (5) Включва деца на възраст от 6 до <11 години. hSBA изследване не е извършено за децата на възраст от 2 до <6 години (към момента на ваксинацията).
- (6) Съгласно протокола за проучване MenACWY-TT-032, hSBA не са измерени за тази възрастова група на година 5.

\*rSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK за пробите 1 месец след първичната ваксинация и в лаборатории на RHE в Обединеното кралство за пробите в следващите времеви точки.

\*\*hSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK и в Neomed, Канада за времевите точки в проучване MenACWY-TT-100.

#### Имуногенност при юноши на възраст 11-17 години и при възрастни на възраст ≥18 години

В две клинични проучвания, проведени при юноши на възраст 11-17 години (проучване MenACWY-TT-036) и при възрастни на възраст 18-55 години (проучване MenACWY-TT-035), са приложени една доза Nimenrix или една доза ACWY-PS ваксина.

Nimenrix е показал не по-малка имунологична ефикасност от ACWY-PS ваксината, по отношение на ваксиналния отговор, както е показано в таблица 12.

**Таблица 12: rSBA\* титри след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при юноши на възраст 11-17 години и възрастни на възраст 18-55 години (Проучвания MenACWY-TT-035/036)**

Менингококова група	Група с ваксина	Проучване MenACWY-TT-036 (11-17 години) <sup>(1)</sup>			Проучване MenACWY-TT-035 (18-55 години) <sup>(1)</sup>		
		N	VR (95% CI)	GMT (95% CI)	N	VR (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	553	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	ACWY-PS ваксина	191	77,5% (70,9; 83,2)	2947 (2612; 3326)	252	69,8% (63,8; 75,4)	2127 (1909; 2370)
C	Nimenrix	642	97,4% (95,8; 98,5)	13110 (11 939; 14 395)	849	91,5% (89,4; 93,3)	8866 (8 011; 9 812)
	ACWY-PS ваксина	211	96,7% (93,3; 98,7)	8222 (6807; 9930)	288	92,0% (88,3; 94,9)	7371 (6297; 8628)
W-135	Nimenrix	639	96,4% (94,6; 97,7)	8247 (7639; 8903)	860	90,2% (88,1; 92,1)	5136 (4699; 5614)
	ACWY-PS ваксина	216	87,5% (82,3; 91,6)	2633 (2299; 3014)	283	85,5% (80,9; 89,4)	2461 (2081; 2911)
Y	Nimenrix	657	93,8% (91,6; 95,5)	14086 (13168; 15069)	862	87,0% (84,6; 89,2)	7711 (7100; 8374)
	ACWY-PS ваксина	219	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохорти.

(1) Вземане на кръв е извършено 1 месец след ваксинацията

VR: ваксинален отговор, определен като процент на участниците с:

- rSBA титри  $\geq 32$  за първоначално серонегативни участници (т.е. rSBA титър преди ваксинация  $< 8$ )
- поне 4-кратно повишение на rSBA титрите след ваксинацията за първоначално серопозитивни участници (т.е. rSBA титър  $\geq 8$  преди ваксинацията)

\*rSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK

rSBA титрите са определени за период от 10 години при участници, които първоначално са ваксинирани с една доза Nimenrix или ACWY-PS на възраст от 11 до 17 години в проучване MenACWY-TT-036. Персистирането на rSBA титрите е оценено в две разширени проучвания: MenACWY-TT-043 (до 5 години) и MenACWY-TT-101 (до 10 години). Проучване MenACWY-TT-101 също оценява отговора към единична бустер доза Nimenrix, приложена 10 години след първоначалната ваксинация с Nimenrix или ACWY-PS. Резултатите са представени в таблица 13.

**Таблица 13: rSBA\* титри след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при юноши на възраст 11-17 години, персистиране до 10 години и след бустер, приложен 10 години след първоначалната ваксинация (проучвания MenACWY-TT-036/043/101)**

Менингококова група	Време в точка	Nimenrix			ACWY-PS ваксина		
		N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)	N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Месец 1 <sup>(1)</sup>	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	Година 3 <sup>(2)</sup>	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)

Менингококо ва група	Време ва точка	Nimenrix			ACWY-PS ваксина		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	Месец 1 <sup>(1)</sup>	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	Година 3 <sup>(2)</sup>	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Месец 1 <sup>(1)</sup>	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	Година 3 <sup>(2)</sup>	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	Месец 1 <sup>(1)</sup>	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	Година 3 <sup>(2)</sup>	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортата за всяка времева точка.

(1) Проучване MenACWY-TT-036

(2) Проучване MenACWY-TT-043

(3) Проучване MenACWY-TT-101

(4) Вземане на кръвните проби е извършено 1 месец след бустер доза на година 10.

\*rSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK за пробите 1 месец след първичната ваксинация и в лабораториите на PHE в Обединеното кралство за пробите в следващите времеви точки.

Персистирането на hSBA е оценено до 5 години след ваксинацията при юноши и възрастни, първоначално ваксинирани в изпитване MenACWY-TT-052, както е показано в таблица 14 (вж. точка 4.4).

**Таблица 14: hSBA\* титри след единична доза Nimenrix при юноши и възрастни на възраст 11-25 години и персистиране до 5 години след ваксинацията (проучване MenACWY-TT-052/059)**

Менингокова група	Времева точка	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	1-ви месец <sup>(1)</sup>	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
	1-ва година <sup>(2)</sup>	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
	5-та година <sup>(2)</sup>	141	48,9 % (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
C	1-ви месец <sup>(1)</sup>	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
	1-ва година <sup>(2)</sup>	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
	5-та година <sup>(2)</sup>	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
W-135	1-ви месец <sup>(1)</sup>	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
	1-ва година <sup>(2)</sup>	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
	5-та година <sup>(2)</sup>	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
Y	1-ви месец <sup>(1)</sup>	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
	1-ва година <sup>(2)</sup>	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
	5-та година <sup>(2)</sup>	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортата за персистиране, адаптиран за всяка времева точка.

(1) Проучване MenACWY-TT-052

(2) Проучване MenACWY-TT-059

\* hSBA изследване, извършено в лабораториите на GSK

rSBA титрите са определени за период от 10 години при участници, които първоначално са ваксинирани с една доза Nimenrix или ACWY-PS на възраст от 11 до 55 години в проучване MenACWY-TT-015. Персистирането на rSBA титрите е оценено в две разширени проучвания: Men ACWY-TT-020 (до 5 години) и MenACWY-TT-099 (до 10 години). Проучване MenACWY-TT-099 също оценява отговора към единична бустер доза Nimenrix, приложена 10 години след първоначалната ваксинация с Nimenrix или ACWY-PS. Резултатите са представени в таблица 15.

**Таблица 15: rSBA\* титри след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при юноши и възрастни на възраст 11-55 години, персистиране до 10 години и след бустер доза, приложена 10 години след първоначалната ваксинация (проучвания MenACWY-TT-015/020/099)**

Менинго кокова група	Времева точка	Nimenrix			ACWY-PS ваксина		
		N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Месец 1 <sup>(1)</sup>	323	100% (98,9; 100)	4945 (4452; 5493)	112	100% (96,8; 100)	2190 (1858; 2582)
	Година 4 <sup>(2)</sup>	43	95,3% (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5% (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	51	84,3% (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9% (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	155	78,1% (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2% (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97,6; 100)	4060 (3384; 4870)	52	100% (93,2; 100)	3585 (2751; 4672)
C	Месец 1 <sup>(1)</sup>	341	99,7% (98,4; 100)	10074 (8700; 11665)	114	100% (96,8; 100)	6546 (5048; 8488)
	Година 4 <sup>(2)</sup>	43	76,7% (61,4; 88,2)	126 (61,6; 258)	17	41,2% (18,4; 67,1)	16,7 (5,7; 48,7)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	51	72,5% (58,3; 84,1)	78,5 (41,8; 147)	18	38,9% (17,3; 64,3)	17,3 (6,0; 49,7)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	154	90,9% (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5% (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97,6; 100)	13824 (10840; 17629)	52	98,1% (89,7; 100)	3444 (1999; 5936)
W-135	Месец 1 <sup>(1)</sup>	340	99,7% (98,4; 100)	8577 (7615; 9660)	114	100% (96,8; 100)	2970 (2439; 3615)
	Година 4 <sup>(2)</sup>	43	90,7% (77,9; 97,4)	240 (128; 450)	17	17,6% (3,8; 43,4)	8,3 (3,6; 19,5)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	51	86,3% (73,7; 94,3)	282 (146; 543)	19	31,6% (12,6; 56,6)	15,4 (5,7; 41,9)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	154	71,4% (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2% (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97,6; 100)	23431 (17351; 31641)	52	98,1% (89,7; 100)	5793 (3586; 9357)
Y	Месец 1 <sup>(1)</sup>	340	100% (98,9; 100)	10315 (9317; 11420)	114	100% (96,8; 100)	4574 (3864; 5414)
	Година 4 <sup>(2)</sup>	43	86,0% (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	47,1% (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	51	92,2% (81,1; 97,8)	770 (439; 1351)	19	63,2% (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	154	86,4% (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5% (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97,6; 100)	8958 (7602; 10558)	52	100% (93,2; 100)	5138 (3528; 7482)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортите 1 месец и 5 години след ваксинация и на АТР кохортата с бустер.

(1) Проучване MenACWY-TT-015

(2) Проучване MenACWY-TT-020

(3) Проучване MenACWY-TT-099

(4) Кръвни проби са взети 1 месец след бустер доза на година 10.

\*rSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK за пробите 1 месец след първичната ваксинация и в лаборатории на PHE в Обединеното кралство за пробите в следващите времеви точки.

В отделно проучване (MenACWY-TT-085) единична доза Nimenrix е приложена на 194 възрастни от ливански произход на възраст на и над 56 години (включително 133 на възраст 56-65 години и 61 на възраст >65 години). Процентът на участниците с rSBA титри (определени в



лабораториите на GSK)  $\geq 128$  преди ваксинацията варира от 45% (група C) до 62% (група Y). Като цяло 1 месец след ваксинацията, процентът на ваксинираните с rSBA титри  $\geq 128$  варира от 93% (група C) до 97% (група Y). В подгрупата на възраст  $>65$  години, процентът на ваксинираните с rSBA титри  $\geq 128$  на 1 месец след ваксинацията варира от 90% (група A) до 97% (група Y).

#### Бустер отговор при участници с предшестваща ваксинация с конюгатна менингококова ваксина срещу *Neisseria meningitidis*

Бустер ваксинацията с Nimenrix при участници с първична ваксинация с моновалентна (MenC-CRM) или квадριвалентна конюгатна менингококова ваксина (MenACWY-TT) е проучена при участници на възраст от 12 месеца нагоре, на които е приложена бустер ваксинация. Наблюдавани са ясни анамнестични отговори към антигена(ите) при първичната ваксина (вж. таблици 6, 7, 11, 13 и 15).

#### Отговор към Nimenrix при участници с предшестваща ваксинация с обикновена полизахаридна ваксина срещу *Neisseria meningitidis*

В изпитване MenACWY-TT-021, проведено при участници на възраст 4,5-34 години, имуногенността на Nimenrix, приложена между 30 и 42 месеца след ваксинация с ACWY-PS ваксина, е сравнена с имуногенността на Nimenrix, приложена на участници на сходна възраст, които не са ваксинирани с менингококова ваксина в предшестващите 10 години. Имунен отговор (rSBA титър  $\geq 8$ ) е наблюдаван срещу всичките четири менингококови групи при всички участници, независимо от ваксиналната им анамнеза. rSBA GMTs са значително по-ниски при участниците, които са получили една доза ACWY-PS ваксина 30-42 месеца преди Nimenrix, въпреки това 100% от пациентите са достигнали rSBA титри  $\geq 8$  за всички четири менингококови групи (A, C, W-135, Y) (вж. точка 4.4).

#### Деца (2-17 години) с анатомична или функционална аспления

Проучването MenACWY-TT-084 сравнява имунните отговори към две дози Nimenrix, приложени с интервал от 2 месеца между дозите, при 43 участници на възраст 2-17 години с анатомична или функционална аспления и при 43 участници на сходна възраст с нормална функция на далака. Един месец след първата доза от ваксината и 1 месец след втората доза сходни проценти от участниците в двете групи имат rSBA титри  $\geq 8$  и  $\geq 128$  и hSBA титри  $\geq 4$  и  $\geq 8$ .

#### Ефект на единична доза Nimenrix

През 2018 г. Nimenrix е добавена към националната имунизационна програма в Нидерландия като единична доза за малки деца на възраст 14 месеца с цел заместване на конюгатната ваксина срещу менингококи от група C. Наваксваща (catch-up) кампания с единична доза Nimenrix за юноши на възраст 14-18 години също е стартирана през 2018 г., като през 2020 г. ваксинацията става рутинна, водейки до национална имунизационна програма за малки деца и юноши. В рамките на две години честотата на менингококово заболяване, предизвикано от групи C, W и Y, е значимо намалена със 100% (95% CI: 14, 100) при лица на възраст 14-18 години, 85% (95% CI: 32, 97) при всички възрастови групи, отговарящи на критериите за ваксинация (директен ефект) и с 50% (95% CI: 28, 65) при възрастовите групи, несъответстващи на критериите за ваксинация (косвен ефект). Ефектът на Nimenrix се определя главно от намаляване на заболяването, причинено от група W.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Неприложимо

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучванията за локална поносимост, остра токсичност, токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието/репродуктивна токсичност и фертилитет.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Прах:

Захароза  
Трометамол

Разтворител:

Натриев хлорид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

4 години

След реконституиране:

След реконституиране ваксината трябва да се използва бързо. Въпреки че, забавяне на приложението не се препоръчва, доказана е стабилност за 8 часа при температура 30°C след реконституиране. Ако не се използва в рамките на 8 часа, ваксината да не се прилага.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Прах във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума) и разтворител в предварително напълнена спринцовка със запушалка (бутилова гума).

Опаковки по 1 и по 10 със или без игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

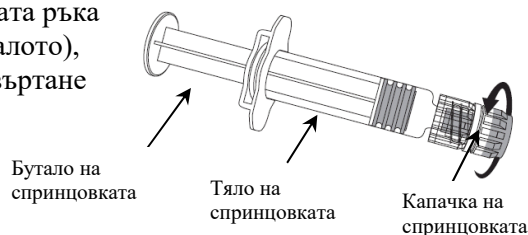
### Инструкции за реконституиране на ваксината с разтворителя в предварително напълнената спринцовка

Nimenrix трябва да се реконституира чрез прибавяне на цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка с разтворителя към флакона, съдържащ праха.

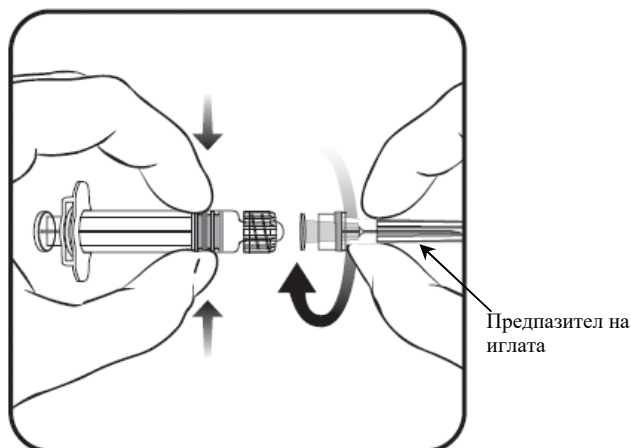
Погледнете картинката по-долу за указания как да прикрепите иглата към спринцовката.

Трябва да се има предвид, че спринцовката, доставена с Nimenrix, може да е малко по-различна от спринцовката на картинката (без винтов нарез). В този случай иглата трябва да се прикрепя без завиване.

1. Като държите **тялото** на спринцовката в едната ръка (избягвайте да държите спринцовката за буталото), отвинтете капачката на спринцовката със завъртане обратно на часовниковата стрелка.



2. За да прикрепите иглата към спринцовката, завъртете иглата върху спринцовката по посока на часовниковата стрелка, докато почувствате, че се затегне (Вижте картинката).



3. Отстранете предпазителя на иглата, който понякога може да е по-трудно подвижен.

4. Прибавете разтворителя към праха. След прибавянето на разтворителя към праха сместа трябва да се разклати добре до пълното разтваряне на праха в разтворителя.

Реконституираната ваксина представлява бистър, безцветен разтвор.

Преди приложение реконституираната ваксина трябва да се провери визуално за чужди частици и/или промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива, ваксината да се изхвърли.

След реконституиране ваксината трябва да се използва веднага.

За приложение на ваксината трябва да се използва нова игла.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 април 2012 г.  
Дата на последно подновяване: 16 февруари 2017 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimenrix прах и разтворител за инжекционен разтвор във флакони  
Конюгатна ваксина срещу менингококи от групи А, С, W-135 и Y  
(Meningococcal groups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine)

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След разтваряне една доза (0,5 ml) от ваксината съдържа:

<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група А <sup>1</sup> ( <i>Neisseria meningitidis</i> group A polysaccharide <sup>1</sup> )	5 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група С <sup>1</sup> ( <i>Neisseria meningitidis</i> group C polysaccharide <sup>1</sup> )	5 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група W-135 <sup>1</sup> ( <i>Neisseria meningitidis</i> group W-135 polysaccharide <sup>1</sup> )	5 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група Y <sup>1</sup> ( <i>Neisseria meningitidis</i> group Y polysaccharide <sup>1</sup> )	5 микрограма
<sup>1</sup> конюгиран с тетаничен токсид (протеинов носител)	44 микрограма

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор  
Прахът или компактната маса са бели.  
Разтворителят е бистър и безцветен.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Nimenrix е показан за активна имунизация срещу инвазивно менингококово заболяване, причинявано от *Neisseria meningitidis* групи А, С, W-135 и Y, при лица на възраст от 6 седмици.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Nimenrix трябва да се прилага в съответствие с наличните официални препоръки.

#### *Първична имунизация*

Кърмачета на възраст от 6 седмици до под 6 месеца: трябва да се приложат две дози, всяка от 0,5 ml, с интервал от 2 месеца между дозите.

Кърмачета, навършили 6 месеца, деца, юноши и възрастни: трябва да се приложи единична доза от 0,5 ml.

При някои лица може да се сметне за подходящо да се приложи допълнителна първична доза Nimenrix (вж. точка 4.4).

#### *Бустер дози*

Налични са данни за персистирането на антителата след ваксиниране с Nimenrix за период до 10 години след ваксиниране (вж. точки 4.4 и 5.1).

След завършване на първичния имунизационен курс при кърмачета на възраст от 6 седмици до под 12 месеца трябва да се приложи бустер доза на 12-месечна възраст с интервал от поне 2 месеца след последната ваксинация с Nimenrix (вж. точка 5.1).

Nimenrix може да се приложи като бустер доза при ваксинирани преди това лица на възраст от 12 месеца и по-големи, ако им е направена първична ваксинация с конюгатна или обикновена полизахаридна менингококова ваксина (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### Начин на приложение

Имунизацията трябва да се прави само чрез интрамускулно инжектиране.

При кърмачета, препоръчителното място на инжектиране е антеролатералната част на бедрото. При лица на възраст от 1 година, препоръчителното място на инжектиране е антеролатералната част на бедрото или делтоидния мускул (вж. точки 4.4 и 4.5).

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Nimenrix не трябва при никакви обстоятелства да се прилага вътресъдово, интрадермално или подкожно.

По правилата на добрата клинична практика ваксинацията трябва да се предшества от преглед на историята на предишните заболявания (особено по отношение на предишна ваксинация и възможна поява на нежелани реакции) и от клиничен преглед.

Винаги трябва да има готовност за прилагане на подходящо лечение и наблюдение в редките случаи на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

#### Интеркурентно заболяване

Ваксинацията с Nimenrix трябва да бъде отложена при лица, страдащи от остро, тежко фебрилно заболяване. Наличието на лека инфекция, напр. простуда, не трябва да води до отлагане на ваксинацията.

#### Синкоп

Синкоп (припадък) може да настъпи след или дори преди всяка ваксинация, особено при юноши, като психогенна реакция към инжектирането с игла. Той може да се съпровожда от няколко неврологични признака като преходно смущение на зрението, парестезия и тонично-клонични движения на крайниците по време на възстановяването. Важно е да са налице процедури за избягване на нараняване вследствие на припадъците.

### Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Nimenrix трябва да се прилага с повишено внимание при лица с тромбоцитопения или нарушение на кръвосъсирването, тъй като при тези лица след интрамускулно приложение може да се появи кръвене.

### Имунен дефицит

Може да се очаква да не се постигне задоволителен имунен отговор при пациенти на имunosупресивна терапия или пациенти с имунен дефицит.

Лица с наследствени дефекти в системата на комплемента (например, дефицит на C5 или C3) и лица, приемащи лекарства, които инхибират крайните етапи от активацията на комплемента (например екулизумаб) са в повишен риск за инвазивно заболяване, причинено от *Neisseria meningitidis* групи A, C, W-135 и Y, дори и да развият антитела след ваксинация с Nimenrix.

### Предпазване от менингококово заболяване

Nimenrix предпазва само от инфекции, причинени от *Neisseria meningitidis* групи A, C, W-135 и Y. Ваксината не предпазва от инфекции с други групи *Neisseria meningitidis*.

Защитен имунен отговор може да не бъде постигнат при всички ваксинирани.

#### *Ефект на предшестваща ваксинация с обикновена полизахаридна менингококова ваксина*

Лицата с предшестваща ваксинация с обикновена полизахаридна менингококова ваксина и ваксинирани с Nimenrix 30 до 42 месеца по-късно имат по-ниски средни геометрични титри (GMTs), измерени чрез изследване за серумна бактерицидна активност със заешки комплемент (rabbit complement serum bactericidal assay, rSBA), в сравнение с лицата, които не са ваксинирани с никаква менингококова ваксина през последните 10 години (вж. точка 5.1). Клиничната значимост на тази находка не е известна.

#### *Ефекти на преваксиналните антитела срещу тетаничен токсин*

Безопасността и имуногеността на Nimenrix са оценени при последователно или едновременно прилагане с ваксина, съдържаща дифтерийни и тетанични токсини, безклетъчна коклюшна компонента, инактивирани полиовируси (1, 2 и 3), хепатит В повърхностен антиген и *Haemophilus influenzae* тип b полирибозил рибозофосфат конюгиран с тетаничен токсин (DTaP-HBV-IPV/Hib) през втората година от живота. Прилагането на Nimenrix един месец след DTaP-HBV-IPV/Hib ваксината е довело до по-ниски rSBA GMTs към групи A, C и W-135 в сравнение с едновременното приложение (вж. точка 4.5). Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

#### *Имунен отговор при кърмачета на възраст от 6 месеца до под 12 месеца*

Единичната доза, приложена на 6 месеца, се свързва с по-ниски титри при изследване за серумна бактерицидна активност с човешки комплемент (human complement serum bactericidal assay, hSBA) към група W-135 и Y, в сравнение с три дози, приложени на 2, 4 и 6 месеца (вж. точка 5.1). Клиничната значимост на това наблюдение не е известна. Ако кърмаче на възраст от 6 месеца до под 12 месеца се очаква да бъде изложено на конкретен риск от инвазивно менингококово заболяване поради експозиция на групи W-135 и/или Y, може да се обмисли прилагането на втора първична доза Nimenrix след интервал от 2 месеца.

#### *Имунни отговори при деца на възраст 12-14 месеца*

Деца на възраст 12-14 месеца имат сходни rSBA титри към група A, C, W-135 и Y един месец след една доза Nimenrix или един месец след две дози Nimenrix, приложени с интервал от два месеца между дозите.

Единичната доза се свързва с по-ниски титри при hSBA към група W-135 и Y в сравнение с две дози, приложени с интервал от два месеца между дозите. Сходни отговори към група A и C са

наблюдавани след една или две дози (вж. точка 5.1). Клиничната значимост на това наблюдение не е известна. Ако се очаква дете да е изложено на особен риск от инвазивно менингококово заболяване поради експозиция на група W-135 и/или Y, може да се обмисли прилагането на втора доза Nimenrix след интервал от 2 месеца. Вижте “Персистиране на титрите на серумните бактерицидни антитела” относно спадането на антителата срещу група A или група C след първата доза от Nimenrix при деца на възраст 12-23 месеца.

#### Персистиране на титрите на серумните бактерицидни антитела

След прилагане на Nimenrix е установено спадане на титрите на серумните бактерицидни антитела срещу група A, когато се използва hSBA (вж. точка 5.1). Клиничната значимост на това наблюдение не е известна. Все пак, ако се очаква лицето да бъде изложено на особен риск от експозиция на група A и е получило доза Nimenrix преди повече от приблизително една година, може да се обмисли прилагане на бустер доза.

Наблюдавано е понижаване на титрите на антителата във времето за групи A, C, W-135 и Y. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна. Може да бъде обмислено прилагането на бустер доза при лица, ваксинирани в ранна детска възраст, при които рискът от излагане на менингококово заболяване, причинявано от група A, C, W-135 и Y (вж. точка 5.1) остава висок.

#### Ефект на Nimenrix върху концентрациите на антитетаничните антитела

Въпреки че е наблюдавано повишаване на концентрациите на антителата към тетаничния токсин (ТТ) след ваксинация с Nimenrix, Nimenrix не замества имунизацията срещу тетанус. Приложение на Nimenrix едновременно или един месец преди ваксина, съдържаща тетаничен токсин, през втората година от живота, не нарушава отговора към тетаничния токсин и не засяга значително безопасността. Няма налични данни за възрастта над 2 години.

#### Съдържание на натрий

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

При кърмачета, Nimenrix може да се прилага съпътстващо с комбинирани DTaP-HBV-IPV/Hib ваксини и с 10-валентна пневмококова конюгатна ваксина.

От едногодишна възраст и нагоре, Nimenrix може да се прилага едновременно с всяка от следните ваксини: ваксини срещу хепатит А (HAV) и хепатит В (HBV), ваксина срещу морбили, паротит и рубеола (MMR), ваксина срещу морбили, паротит, рубеола и варицела (MMRV), 10-валентна пневмококова конюгатна ваксина или сезонна ваксина срещу грип без адювант.

През втората година от живота, Nimenrix може да се прилага едновременно и с комбинирани ваксини срещу дифтерия, тетанус и коклюш (безклетъчни) (DTaP), включително и с DTaP ваксини, комбинирани с хепатит В, инактивиран полиовирус или *Haemophilus influenzae* тип b (HBV, IPV или Hib), като DTaP-HBV-IPV/Hib ваксина и 13-валентна пневмококова конюгатна ваксина.

При лица на възраст от 9 до 25 години Nimenrix може да се прилага съпътстващо с двувалентна ваксина срещу човешки папиломавирус [тип 16 и 18], рекомбинантна (HPV2).

Когато е възможно, Nimenrix и ваксина, съдържаща тетаничен токсин, като DTaP-HBV-IPV/Hib ваксината, трябва да се прилагат едновременно или Nimenrix трябва да се приложи поне един месец преди ваксината с тетаничен токсин.



Един месец след едновременно приложение с 10-валентна пневмококова конюгатна ваксина са наблюдавани по-ниски средни геометрични концентрации (GMCs) и GMTs на антителата в опсонофагоцитно изпитване (OPA) за един от пневмококовите серотипове (18С, конюгиран с тетаничен токсид протеинов носител). Клиничната значимост на това наблюдение не е известна. Едновременното приложение не е повлияло имунния отговор към другите девет пневмококови серотипа.

Един месец след едновременно приложение с комбинирана адсорбирана ваксина срещу тетанус, дифтерия (с намалено антигенно съдържание) и коклюш (безклетъчна) (Tdap), при участници на възраст от 9 до 25 години, са наблюдавани по-ниски GMCs към всеки един от коклюшните антигени (коклюшен токсид [PT], филаментозен хемаглутинин [FHA] и пертактин [PRN]). Повече от 98% от участниците имат анти- PT, FHA или PRN концентрации над граничните прагови стойности на теста. Клиничната значимост на тези находки не е известна. Едновременното приложение не е повлияло имунния отговор към Nimenrix или тетаничните или дифтерийните антигени, включени в Tdap.

При едновременно приложение на Nimenrix с друга инжекционна ваксина, ваксините трябва винаги да се прилагат на различни инжекционни места.

Може да се очаква да не се постигне задоволителен имунен отговор при пациенти на имуносупресивна терапия.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Опитът от употреба на Nimenrix при бременни жени е ограничен.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Nimenrix трябва да се прилага по време на бременност само когато е наложително и възможните ползи надвишават потенциалните рискове за плода.

##### Кърмене

Не е известно дали Nimenrix се екскретира в кърмата.

Nimenrix трябва да се прилага при кърмачки само когато възможните ползи надвишават потенциалните рискове.

##### Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с фертилитета.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите на Nimenrix върху способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, някои от нежеланите реакции, споменати в точка 4.8 “Нежелани лекарствени реакции”, могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Nimenrix, представена в таблицата по-долу, се основава на две бази данни от клинични проучвания, както следва:

- Сборен анализ на данни от 9 621 участници, на които е приложена единична доза Nimenrix. Това включва 3 079 малки деца (от 12 до 23 месеца), 909 деца на възраст между 2 и 5 години, 990 деца на възраст между 6 и 10 години, 2 317 юноши (от 11 до 17 години) и 2 326 възрастни (от 18 до 55 години).
- Данни от проучване при кърмачета на възраст 6 до 12 седмици по време на първата доза (проучване MenACWY-TT-083), при което на 1 052 пациенти е приложена поне една доза от първични серии от 2 или 3 дози Nimenrix, и на 1 008 е приложена бустер доза на възраст приблизително 12 месеца.

Данните за безопасността са оценени и в отделно проучване, при което единична доза Nimenrix е приложена на 274 лица на възраст 56 години и повече.

### *Локални и общи нежелани реакции*

В групите на възраст 6-12 седмици и 12-14 месеца, които са получили 2 дози Nimenrix с интервал от 2 месеца между дозите, първата и втората доза се свързват със сходна локална и системна реактогенност.

Профилът на локалните и общите нежелани реакции на бустер дозата Nimenrix, приложена на участници на възраст от 12 месеца до 30 години, след първична ваксинация с Nimenrix или други конюгатни или обикновени полизахаридни менингококови ваксини, е сходен с профила на локалните и общите нежелани реакции, наблюдавани след първична ваксинация с Nimenrix, с изключение на гастроинтестиналните симптоми (включително диария, повръщане и гадене), които са много чести при участниците на възраст 6 и повече години.

### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Съобщените нежелани лекарствени реакции са изброени по честота според следните категории:

Много чести: ( $\geq 1/10$ )  
Чести: ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )  
Нечести: ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )  
Редки: ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )  
Много редки: ( $< 1/10\ 000$ )

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 1 показва нежеланите реакции, докладвани от проучванията при участници на възраст от 6 седмици до 55 години и от постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции, съобщени при лица на възраст  $> 55$  години са сходни с наблюдаваните при по-млади възрастни.

<b>Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции по системо-органен клас</b>		
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани реакции</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота***	Лимфаденопатия
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Загуба на апетит
Психични нарушения	Много чести Нечести	Раздразнителност Безсъние Плач
Нарушения на нервната система	Много чести	Сънливост Главоболие

<b>Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции по системно-органен клас</b>		
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани реакции</b>
	Нечести	Хипоестезия Замаяност
	Редки	Фебрилен гърч
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария Повръщане Гадене*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Сърбеж Уртикария Обрив**
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Миалгия Болка в крайниците
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Повишена температура Подуване на мястото на инжектиране Болка на мястото на инжектиране Зачервяване на мястото на инжектиране Умора
	Чести	Хематом на мястото на инжектиране*
	Нечести	Неразположение Уплътняване на мястото на инжектиране Сърбеж на мястото на инжектиране Затопяне на мястото на инжектиране Анестезия на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота ***	Обширно подуване на крайника в областта на мястото на инжектиране, често свързано със зачервяване, понякога с включване на съседна става или подуване на целия инжектиран крайник

\* Гадене и хематом на мястото на инжектиране се наблюдават с честота „Нечести“ при кърмачета

\*\* Обрив се наблюдава с честота „Чести“ при кърмачета

\*\*\* НЛР, идентифицирана в постмаркетинговия период

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### **4.9 Предозиране**

Не са съобщавани случаи на предозиране.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: ваксини, менингококови ваксини, АТС код: J07AH08

## Механизъм на действие

Антикапсулните менингококови антитела предпазват от развитие на менингококово заболяване чрез комплемент-медирана бактерицидна активност. Nimenrix индуцира производството на бактерицидни антитела срещу капсулни полизахариди на *Neisseria meningitidis* групи А, С, W-135 и Y, при измерване в изследване с rSBA или с hSBA.

## Имуногенност при кърмачета

В проучване MenACWY-TT-083 първата доза е прилагана на възраст от 6 до 12 седмици, втората е прилагана след интервал от 2 месеца и третата (бустер) доза е прилагана на възраст приблизително 12 месеца. DTaP-HBV-IPV/Hib и 10-валентна пневмококова ваксина са прилагани едновременно. Прилагането на Nimenrix води до rSBA и hSBA титри срещу четирите менингококови групи, както е показано в таблица 2. Отговорът срещу група С е не-инferиорен на предизвикания от разрешените за употреба MenC-CRM и MenC-TT ваксини по отношение на проценти с rSBA титри  $\geq 8$  1 месец след втората доза.

Данните от това проучване подкрепят екстраполирането на данните за имуногенността и дозировката при кърмачета на възраст от 12 седмици до под 6 месеца.

**Таблица 2: rSBA и hSBA титри след две дози Nimenrix (или MenC-CRM или MenC-TT), приложени с интервал от 2 месеца след първата доза при кърмачета на възраст от 6 до 12 седмици и след бустер на 12-месечна възраст (проучване MenACWY-TT-083)**

Менингококова група	Група с ваксина	Времева точка	rSBA *			hSBA **		
			N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)	N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	След доза 2 <sup>(1)</sup>	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		След бустер <sup>(1)</sup>	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4; 100)	1007 (836; 1214)
C	Nimenrix	След доза 2 <sup>(1)</sup>	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		След бустер <sup>(1)</sup>	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	MenC-CRM ваксина	След доза 2 <sup>(1)</sup>	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		След бустер <sup>(1)</sup>	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	MenC-TT ваксина	След доза 2 <sup>(1)</sup>	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		След бустер <sup>(1)</sup>	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	Nimenrix	След доза 2 <sup>(1)</sup>	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		След	462	99,8%	2777	218	100%	5123

		бустер <sup>(1)</sup>		(98,8; 100)	(2485; 3104)		(98,3; 100)	(4504; 5826)
Y	Nimenrix	След доза 2 <sup>(1)</sup>	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		След бустер <sup>(1)</sup>	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

Анализът на имуногенността е проведен на първичната кохорта, съгласно протокола (according-to-protocol, ATP).

\*rSBA изследване, проведено в лаборатории на агенцията по общественото здраве Англия (Public Health England, PHE) в Обединеното кралство

\*\*hSBA изследване, проведено в лаборатории на GSK

<sup>(1)</sup> кръвни проби са взети 21 до 48 дни след ваксинацията

В проучване MenACWY-TT-087 кърмачетата получават или единична първична доза на 6 месеца, последвана от бустер доза на 15-18 месеца (DaTP-IPV/Hib и 10-валентна пневмококова конюгатна ваксина е приложена едновременно в двете времеви точки на ваксиниране), или три първични дози на 2, 4 и 6 месеца, последвани от бустер доза на 15-18 месеца. Единичната първична доза, приложена на 6-месечна възраст, води до силни rSBA титри към четирите менингококови групи, измерени чрез процента на участниците с rSBA титри  $\geq 8$ , които са сравними с отговорите след последната доза на тридозовата първична серия. Бустер дозата води до сравними между двете дозови групи силни отговори към всички четири групи менингококи. Резултатите са представени в таблица 3.

**Таблица 3: rSBA и hSBA титри след единична доза Nimenrix при кърмачета на възраст 6 месеца и преди и след бустер на възраст 15-18 месеца (проучване MenACWY-TT-087)**

Менинго кокова група	Времева точка	rSBA*			hSBA**		
		N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)	N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)
A	След доза 1 <sup>(1)</sup>	163	98,8% (95,6; 99,9)	1 333 (1 035; 1 716)	59	98,3% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Преди бустер	131	81,7% (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2% (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	След бустер <sup>(1)</sup>	139	99,3% (96,1; 100)	2 762 (2 310; 3 303)	83	100% (95,7; 100)	1 416 (1 140; 1 758)
C	След доза 1 <sup>(1)</sup>	163	99,4% (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100% (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Преди бустер	131	65,6% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	След бустер <sup>(1)</sup>	139	99,3% (96,1; 100)	2 525 (2 102; 3 033)	92	100% (96,1; 100)	13 360 (10 953; 16 296)
W	След доза 1 <sup>(1)</sup>	163	93,9% (89; 97)	1 256 (917; 1 720)	47	87,2% (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Преди бустер	131	77,9% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	След бустер <sup>(1)</sup>	139	100% (97,4; 100)	3 145 (2 637; 3 750)	59	100% (93,9; 100)	9 016 (7 045; 11 537)

**Таблица 3: rSBA и hSBA титри след единична доза Nimenrix при кърмачета на възраст 6 месеца и преди и след бустер на възраст 15-18 месеца (проучване MenACWY-TT-087)**

Менинго кокова	Времева точка	rSBA*			hSBA**		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
Y	След доза 1 <sup>(1)</sup>	163	98,8% (95,6; 99,9)	1 470 (1 187; 1 821)	52	92,3% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Преди бустер	131	88,5% (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	След бустер <sup>(1)</sup>	139	100% (97,4; 100)	2 749 (2 301; 3 283)	69	100% (94,8; 100)	5 978 (4 747; 7 528)

Анализът на имуногенността е проведен на първичната АТР кохорта.

\*rSBA изследване, проведено в лаборатории на агенцията по общественото здраве Англия (Public Health England, PHE) в Обединеното кралство.

\*\*hSBA изследване, проведено в Neomed, Канада

<sup>(1)</sup> кръвни проби са взети 1 месец след ваксинацията

Измерването на hSBA титри е вторична крайна точка в проучване MenACWY-TT-087. Въпреки че сходни отговори към група А и С са наблюдавани при двете схеми на прилагане, единичната първична доза при кърмачета на 6 месеца се свързва с по-ниски hSBA титри към група W-135 и Y, измерено чрез процента на участниците с hSBA титри  $\geq 8$  [съответно 87,2% (95% CI: 74,3; 95,2) и 92,3% (95% CI: 81,5; 97,9)] в сравнение с три първични дози на възраст 2, 4 и 6 месеца [съответно 100% (95% CI: 96,6; 100) и 100% (95% CI: 97,1; 100)] (вж. точка 4.4). След бустер доза hSBA титрите към всичките четири менингококови групи са сравними между двете схеми на прилагане. Резултатите са представени в таблица 3.

#### Имуногенност при малки деца на възраст 12-23 месеца

В клиничните проучвания MenACWY-TT-039 и MenACWY-TT-040 прилагането на единична доза Nimenrix води до SBA титри срещу четирите менингококови групи, като rSBA титрите срещу група С са сравними с титрите, предизвикани от разрешената за употреба MenC-CRM ваксина по отношение на процента участници с rSBA титри  $\geq 8$ . В проучване MenACWY-TT-039 hSBA титри също са измерени като вторична крайна точка. Резултатите са представени в таблица 4.

**Таблица 4: rSBA\* титри след единична доза Nimenrix (или MenC-CRM) при малки деца на възраст 12-23 месеца (проучвания MenACWY-TT-039/040)**

Менинго кокова група	Група с ваксина	Изпитване MenACWY-TT-039 (1)					Изпитване MenACWY-TT-040 (2)				
		rSBA*			hSBA*		rSBA*				
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	
A	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)	
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)	
	MenC-CRM ваксина	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)	

<b>W-135</b>	<b>Nimenrix</b>	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269 ; 4949)
<b>Y</b>	<b>Nimenrix</b>	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522 ; 3979)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортите.

<sup>(1)</sup> кръвни проби са взети 42 до 56 дни след ваксинацията

<sup>(2)</sup> кръвни проби са взети 30 до 42 дни след ваксинацията

\*SBA изследвания, проведени в лаборатории на GSK

### Дългосрочна имуногенност при малки деца

Проучването MenACWY-TT-104 оценява имуногенността след 1 месец и персистирането на отговора до 5 години след 1 или 2 дози Nimenrix (приложени с интервал от 2 месеца между дозите) при малки деца на възраст от 12 до 14 месеца. Един месец след една или две дози Nimenrix води до rSBA титри срещу всичките четири менингококови групи, които са сходни по отношение на процента участници с rSBA титър  $\geq 8$  и GMT. Като вторична крайна точка са измерени hSBA титрите. Един месец след една или две дози Nimenrix води до hSBA титри срещу групи W-135 и Y, които са по-високи по отношение на процента на участниците с hSBA титър  $\geq 8$ , когато са приложени две дози, в сравнение с една (вж. точка 4.4). Nimenrix води до hSBA титри срещу групи A и C, които са сходни по отношение на процента на участниците с hSBA титър  $\geq 8$ , когато са приложени две дози, в сравнение с една. На година 5 е наблюдавана само малка разлика в персистирането на антителата между една и две дози по отношение на процентите от участниците с hSBA титър  $\geq 8$  срещу всичките групи. Персистиране на антителата е наблюдавано на година 5 срещу групи C, W-135 и Y. След една и две дози процентът на участниците с hSBA титър  $\geq 8$  за група C е съответно 60,7% и 67,8%, за група W-135 е 58,9% и 63,6% и за група Y е 61,5% и 54,2%. За група A 27,9% и 17,9% от участниците, получаващи съответно една или две дози, са с hSBA титър  $\geq 8$ . Резултатите са представени в таблица 5.

**Таблица 5: rSBA и hSBA титри след една или две дози Nimenrix, като първата доза е приложена на малки деца на възраст 12-14 месеца и персистиране до 5 години (проучване MenACWY-TT-104)**

Менингококова група	Група с доза Nimenrix	Времева точка <sup>(1)</sup>	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
А	1 доза	След доза 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
		Година 1	167	63,5% (55,7; 70,8)	62,7 (42,6; 92,2)	70	35,1% (25,9; 49,5)	6,1 (4,1; 8,9)
		Година 3	147	46,9% (38,7; 55,3)	29,7 (19,8; 44,5)	55	36,4% (23,8; 50,4)	5,8 (3,8; 8,9)
		Година 5	133	58,6% (49,8; 67,1)	46,8 (30,7; 71,5)	61	27,9% (17,1; 40,8)	4,4 (3,1; 6,2)
	2 дози	След доза 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98; 180)
		След доза 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
		Година 1	143	70,6% (62,4; 77,9)	76,6 (50,7; 115,7)	62	35,5% (23,7; 48,7)	6,4 (4,2; 10,0)
		Година 3	121	54,5% (45,2; 63,6)	28,5 (18,7; 43,6)	50	36,0% (22,9; 50,8)	5,4 (3,6; 8,0)
		Година 5	117	65,8% (56,5; 74,3)	69,9 (44,7; 109,3)	56	17,9% (8,9; 30,4)	3,1 (2,4; 4,0)
	С	1 доза	След доза 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)
Година 1			167	49,1% (41,3; 56,9)	16,2 (12,4; 21,1)	71	81,7% (70,7; 89,9)	35,2 (22,5; 55,2)
Година 3			147	35,4% (27,7; 43,7)	9,8 (7,6; 12,7)	61	65,6% (52,3; 77,3)	23,6 (13,9; 40,2)
Година 5			132	20,5% (13,9; 28,3)	6,6 (5,3; 8,2)	61	60,7% (47,3; 72,9)	18,1 (10,9; 30,0)
2 дози		След доза 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		След доза 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
		Година 1	143	55,2% (46,7; 63,6)	21,2 (15,6; 28,9)	63	93,7% (84,5; 98,2)	73,4 (47,5; 113,4)
		Година 3	121	33,9% (25,5; 43,0)	11,5 (8,4; 15,8)	56	67,9% (54,0; 79,7)	27,0 (15,6; 46,8)
		Година 5	116	28,4% (20,5; 37,6)	8,5 (6,4; 11,2)	59	67,8% (54,4; 79,4)	29,4 (16,3; 52,9)



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

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортите.

<sup>(1)</sup> кръвни проби са взети 21 до 48 дни след ваксинацията

\*rSBA изследване, проведено в лабораториите на PHE

\*\*hSBA изследване, проведено в лаборатории на GSK

rSBA и hSBA титрите са определени за период от 10 години при деца, първоначално ваксинирани с една доза Nimenrix или MenC-CRM на възраст от 12 до 23 месеца в проучване MenACWY-TT-027. Персистирането на SBA титрите е оценено в две разширени проучвания: MenACWY-TT-032 (до 5 години) и MenACWY-TT-100 (до 10 години). Проучване MenACWY-TT-100 също оценява отговора към единична бустер доза Nimenrix, приложена 10 години след първоначалната ваксинация с Nimenrix или MenC-CRM. Резултатите са представени в таблица 6 (вж. точка 4.4).

**Таблица 6: rSBA и hSBA титри след единична доза Nimenrix (или MenC-CRM) при малки деца на възраст 12-23 месеца, персистиране до 10 години и след бустер, приложен 10 години след първоначалното ваксиниране (проучвания MenACWY-TT-027/032/100)**

Менингококова група	Група с ваксина	Времева точка	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		Година 4 <sup>(2)</sup>	45	64,4% (48,8; 78,1)	35,1 (19,4; 63,4)	44	52,3% (36,7; 67,5)	8,8 (5,4; 14,2)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	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)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	62	66,1% (53,0; 77,7)	28,9 (16,4; 51,0)	59	25,4% (15,0; 38,4)	4,2 (3,0; 5,9)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190 (165; 219)
		Година 4 <sup>(2)</sup>	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	62	82,3% (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	MenC-CRM vaccine	Месец 1 <sup>(1)</sup>	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		Година 4 <sup>(2)</sup>	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)
W-135	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		Година 4 <sup>(2)</sup>	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	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)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	62	30,6% (19,6; 43,7)	15,8 (9,1; 27,6)	52	44,2% (30,5; 58,7)	7,7 (4,9; 12,2)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	62	100% (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		Година 4 <sup>(2)</sup>	45	62,2% (46,5; 76,2)	44,9 (22,6; 89,3)	41	87,8% (73,8; 95,9)	74,6 (44,5; 125)

Менингококова група	Група с ваксина	Времева точка	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	49	42,9% (28,8; 57,8)	20,6 (10,9; 39,2)	45	80,0% (65,4; 90,4)	70,6 (38,7; 129)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	62	45,2% (32,5; 58,3)	27,4 (14,7; 51,0)	56	42,9% (29,7; 56,8)	9,1 (5,5; 15,1)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортите за 1 месец и 5 години след ваксинация и на АТР кохортата с бустер. Участниците със субоптимален отговор към менингококова група С (дефиниран като SBA титър под предварително дефинираната гранична стойност за теста) трябва да получат допълнителна доза MenC ваксина преди година 6. Тези участници са изключени от анализа на година 4 и 5, но са включени в анализа на година 10.

- (1) Проучване MenACWY-TT-027
- (2) Проучване MenACWY-TT-032
- (3) Проучване MenACWY-TT-100
- (4) Кръвни проби са взети 1 месец след бустер доза на година 10.

\*rSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK за пробите 1 месец след основната ваксинация и в лабораториите на PHE в Обединеното кралство за следващите времеви точки

\*\*hSBA изследване, извършено в лабораториите на GSK и в Neomed, Канада за времеви точки в проучване MenACWY-TT-100.

#### Персистиране на бустер отговор

Проучване MenACWY-TT-102 оценява персистирането на SBA титрите до 6 години след бустер доза Nimenrix или MenC-CRM<sub>197</sub>, приложена в проучване MenACWY-TT-048 на деца, които първоначално са получили същата ваксина на възраст от 12 до 23 месеца в проучване MenACWY-TT-039. Единична бустер доза е приложена 4 години след първоначалната ваксинация. Резултатите са представени в таблица 7 (вж. точка 4.4).

**Таблица 7: rSBA и hSBA титрите след единична доза Nimenrix (или MenC-CRM) при малки деца на възраст 12-23 месеца, персистиране на 4 години и отговор след бустер 4 години след първоначалната ваксинация и персистиране до 6 години след бустер ваксинация (проучвания MenACWY-TT-039/048/102)**

Менингококова група	Група с ваксина	Времева точка	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2 008; 2 422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		Година 4 <sup>(2)</sup> (Преди бустер с Nimenrix)	212	74,5% (68,1; 80,2)	112 (80,3; 156)	187	28,9% (22,5; 35,9)	4,8 (3,9; 5,9)
		(След бустер) <sup>(2,3)</sup>	214	100% (98,3; 100)	7 173 (6 389; 8 054)	202	99,5% (97,3; 100)	1 343 (1 119; 1 612)
		5 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	137	89,8% (83,4; 94,3)	229 (163; 322)	135	53,3% (44,6; 62,0)	13,2 (9,6; 18,3)
		6 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	134	92,5% (86,7; 96,4)	297 (214; 413)	130	58,5% (49,5; 67,0)	14,4 (10,5; 19,7)
C	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		Година 4 <sup>(2)</sup> (Преди бустер с Nimenrix)	213	39,9% (33,3; 46,8)	12,1 (9,6; 15,2)	200	73,0% (66,3; 79,0)	31,2 (23,0; 42,2)
		(След бустер) <sup>(2,3)</sup>	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15 831 (13 626; 18 394)
		5 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	137	80,3% (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3% (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	134	71,6% (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7% (93,4; 99,5)	259 (195; 345)

**Таблица 7: rSBA и hSBA титрите след единична доза Nimenrix (или MenC-CRM) при малки деца на възраст 12-23 месеца, персистиране на 4 години и отговор след бустер 4 години след първоначалната ваксинация и персистиране до 6 години след бустер ваксинация (проучвания MenACWY-TT-039/048/102)**

Менингококова група	Група с ваксина	Времева точка	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)
MenC-CRM ваксина	MenC-CRM ваксина	Месец 1 <sup>(1)</sup>	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
		Година 4 <sup>(2)</sup> (Преди бустер с MenC-CRM <sub>197</sub> )	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)
		(След бустер) <sup>(2,3)</sup>	43	100% (91,8; 100)	3718 (2 596; 5 326)	33	100% (89,4; 100)	8646 (5 887; 12 699)
		5 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	23	78,3% (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100% (85,2; 100)	241 (139; 420)
		6 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	23	65,2% (42,7; 83,6)	33,0 (14,7; 74,2)	23	95,7% (78,1; 99,9)	169 (94,1; 305)
W-135	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	354	100% (99,0; 100)	2 682 (2 453; 2 932)	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		Година 4 <sup>(2)</sup> (Преди бустер с Nimenrix)	213	48,8% (41,9; 55,7)	30,2 (21,9; 41,5)	158	81,6% (74,7; 87,3)	48,3 (36,5; 63,9)
		(След бустер) <sup>(2,3)</sup>	215	100% (98,3; 100)	10 950 (9 531; 12 579)	192	100% (98,1; 100)	14 411 (12 972; 16 010)
		5 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	137	88,3% (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100% (97,3; 100)	327 (276; 388)
		6 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	134	85,8% (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5% (94,7; 99,8)	314 (255; 388)
Y	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	354	100% (99,0; 100)	2 729 (2 473; 3 013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		Година 4 <sup>(2)</sup> (Преди бустер с Nimenrix)	213	58,2% (51,3; 64,9)	37,3 (27,6; 50,4)	123	65,9% (56,8; 74,2)	30,2 (20,2; 45,0)
		(След бустер) <sup>(2,3)</sup>	215	100% (98,3; 100)	4585 (4 129; 5 093)	173	100% (97,9; 100)	6 776 (5 961; 7 701)
		5 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	137	92,7% (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8% (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 години след бустер доза <sup>(4)</sup>	134	94,0% (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7% (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортите за всяка времева точка.

- (1) Проучване MenACWY-TT-039
- (2) Проучване MenACWY-TT-048
- (3) Кръвни проби са взети 1 месец след бустер дозата на година 4.
- (4) Проучване MenACWY-TT-102

\*rSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK за пробите 1 месец след първичната ваксинация и в лаборатории на PHE в Обединеното кралство за следващите времеви точки за кръвните проби.

\*\*hSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK и в Neomed, Канада за времевите точки в проучване MenACWY-TT-102.

#### Имуногенност при деца на възраст 2-10 години

При проучването MenACWY-TT-081, единичната доза Nimenrix е показала не по-малка ефикасност спрямо друга разрешена за употреба MenC-CRM ваксина по отношение на ваксинен отговор към група С [съответно 94,8% (95% CI: 91,4; 97,1) и съответно 95,7% (95% CI: 89,2; 98,8)], GMT е по-ниско при групата на Nimenrix [2795 (95% CI: 2393; 3263)] спрямо MenC-CRM ваксина [5292 (95% CI: 3815; 7340)].

В проучването MenACWY-TT-038 единичната доза Nimenrix е показала не по-малка ефикасност от разрешената за употреба ACWY-PS ваксина по отношение на ваксинален отговор към четирите менингококови групи, както е показано в таблица 8.

**Таблица 8: rSBA\*титри след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при деца на възраст 2-10 години (проучване MenACWY-TT-038)**

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

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохорта.

<sup>(1)</sup> Кръвни проби са взети 1 месец след ваксинация

VR: ваксинален отговор, определен като процент на участниците с:

- rSBA титри  $\geq 32$  за първоначално серонегативни участници (т.е. rSBA титър преди ваксинация  $< 8$ )
- поне 4-кратно повишаване на rSBA титрите след ваксинирането за първоначално серопозитивни участници (т.е. rSBA титър преди ваксинацията  $\geq 8$ )

\* rSBA изследване, проведено в лаборатории на GSK

Персистирането на SBA титрите е оценено при първоначално ваксинирани деца в проучване MenACWY-TT-081, както е показано в таблица 9 (вж. точка 4.4)

**Таблица 9: rSBA и hSBA титри до 44 месеца след ваксинацията с Nimenrix (или MenC-CRM) при деца, ваксинирани на възраст 2-10 години (проучване MenACWY-TT-088)**

Менингококова група	Група с ваксина	Времева точка (месеци)	rSBA*			hSBA**		
			N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)	N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	32	193	86,5% (80,9; 91,0)	196 (144; 267)	90	25,6% (16,9; 35,8)	4,6 (3,3; 6,3)
		44	189	85,7% (79,9; 90,4)	307 (224; 423)	89	25,8% (17,1; 36,2)	4,8 (3,4; 6,7)
C	Nimenrix	32	192	64,6% (57,4; 71,3)	34,8 (26,0; 46,4)	90	95,6% (89,0; 98,8)	75,9 (53,4; 108)
		44	189	37,0% (30,1; 44,3)	14,5 (10,9; 19,2)	82	76,8% (66,2; 85,4)	36,4 (23,1; 57,2)
	MenC-CRM ваксина	32	69	76,8% (65,1; 86,1)	86,5 (47,3; 158)	33	90,9% (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 196)
		44	66	45,5% (33,1; 58,2)	31,0 (16,6; 58,0)	31	64,5% (45,4; 80,8)	38,8 (13,3; 113)
W-135	Nimenrix	32	193	77,2% (70,6; 82,9)	214 (149; 307)	86	84,9% (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101)
		44	189	68,3% (61,1; 74,8)	103 (72,5; 148)	87	80,5% (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	Nimenrix	32	193	81,3% (75,1; 86,6)	227 (165; 314)	91	81,3% (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119)
		44	189	62,4% (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114)	76	82,9% (72,5; 90,6)	127 (78,0; 206)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохорта за персистиране, адаптиран за всяка времева точка.

\*rSBA изследване, извършено в лабораториите на PHE в Обединеното кралство

\*\*hSBA изследване, извършено в лабораториите на GSK

Персистирането на hSBA титрите е оценено 1 година след ваксинацията при деца на възраст 6-10 години, първоначално ваксинирани в проучване MenACWY-TT-027 (Таблица 10) (вж. точка 4.4).

**Таблица 10: hSBA\* титри след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при деца на възраст 6-10 години и персистиране 1 година след ваксинацията (проучвания MenACWY-TT-027/028)**

Менингококова група	Група с ваксина	1 месец след ваксинацията (проучване MenACWY-TT-027)			Персистиране след 1 година (проучване MenACWY-TT-028)		
		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 ваксина	35	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)	35	5,7% (0,7; 19,2)	2,5 (1,9; 3,3)
C	Nimenrix	101	89,1% (81,3; 94,4)	156 (99,3; 244)	105	95,2% (89,2; 98,4)	129 (95,4; 176)
	ACWY-PS ваксина	38	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)	31	32,3% (16,7; 51,4)	7,7 (3,5; 17,3)
W-135	Nimenrix	103	95,1% (89,0; 98,4)	133 (99,9; 178)	103	100% (96,5; 100)	257 (218; 302)
	ACWY-PS ваксина	35	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)	31	12,9% (3,6; 29,8)	3,4 (2,0; 5,8)
Y	Nimenrix	89	83,1% (73,7; 90,2)	95,1 (62,4; 145)	106	99,1% (94,9; 100)	265,0 (213; 330)
	ACWY-PS ваксина	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)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортата за персистиране на Година 1.

hSBA изследване не е извършено на децата на възраст от 2 до <6 години (към момента на ваксинацията).

\* hSBA изследване, извършено в лабораториите на GSK

SBA титрите са определени за период от 10 години при деца, които първоначално са ваксинирани с една доза Nimenrix или ACWY-PS на възраст от 2 до 10 години в проучване MenACWY-TT-027. Персистирането на SBA титрите е оценено в две разширени проучвания: Men ACWY-TT-032 (до 5 години) и MenACWY-TT-100 (до 10 години). Проучване MenACWY-TT-100 също оценява отговора към единична бустер доза Nimenrix, приложена 10 години след първоначалната ваксинация с Nimenrix или ACWY-PS. Резултатите са показани в таблица 11 (вж. точка 4.4).

**Таблица 11: rSBA и hSBA титрите след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при деца на възраст 2-10 години, персистиране до 10 години и след бустер доза, приложена 10 години след първоначалната ваксинация (проучвания MenACWY-TT-027/032/100)**

Менинго кокова група	Група с ваксина	Времева точка	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111 <sup>(5)</sup>	81,1% (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	98	90,8% (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Година 6 <sup>(3)</sup>	98	79,6% (70,3; 87,1)	107 (66,0; 174)	90	41,1% (30,8; 52,0)	6,5 (4,8; 8,8)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	73	89,0% (79,5; 95,1)	96,3 (57,1; 163)	62	33,9% (22,3; 47,0)	4,5 (3,3; 6,2)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	74	95,9% (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100% (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
	ACWY- PS ваксина	Месец 1 <sup>(1)</sup>	75	100% (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35 <sup>(5)</sup>	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	13	15,4% (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Година 6 <sup>(3)</sup>	24	12,5% (2,7; 32,4)	5,8 (3,5; 9,6)	21	33,3% (14,6; 57,0)	5,9 (3,0; 11,7)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	17	23,5% (6,8; 49,9)	8,0 (3,3; 19,3)	17	29,4% (10,3; 56,0)	6,2 (2,4; 15,7)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	17	100% (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100% (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107 <sup>(5)</sup>	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	98	90,8% (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Година 6 <sup>(3)</sup>	98	82,7% (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8% (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	74	85,1% (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8% (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	74	100% (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100% (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
	ACWY- PS ваксина	Месец 1 <sup>(1)</sup>	74	100% (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38 <sup>(5)</sup>	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	13	100% (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Година 6 <sup>(3)</sup>	24	79,2% (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100% (85,8; 100)	235 (122; 451)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	17	76,5% (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100% (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	17	100% (80,5; 100)	15101 (7 099; 32 122)	17	94,1% (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)
W-135	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107 <sup>(5)</sup>	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	98	78,6% (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Година 6 <sup>(3)</sup>	98	73,5% (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5% (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	74	68,9% (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0% (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	74	100% (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100% (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	ACWY- PS ваксина	Месец 1 <sup>(1)</sup>	75	100% (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35 <sup>(5)</sup>	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	13	0%	4,0	n/a <sup>(6)</sup>	--	--

**Таблица 11: rSBA и hSBA титрите след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при деца на възраст 2-10 години, персистиране до 10 години и след бустер доза, приложена 10 години след първоначалната ваксинация (проучвания MenACWY-TT-027/032/100)**

				(0,0; 24,7)	(4,0; 4,0)			
		Година 6 <sup>(3)</sup>	24	12,5% (2,7; 32,4)	7,6 (3,7; 15,6)	23	30,4% (13,2; 52,9)	7,0 (2,9; 16,9)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	17	23,5% (6,8; 49,9)	15,4 (4,2; 56,4)	15	26,7% (7,8; 55,1)	4,1 (2,0; 8,5)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	17	94,1% (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100% (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	Nimenrix	Месец 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94 <sup>(5)</sup>	83,0% (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	98	78,6% (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Година 6 <sup>(3)</sup>	98	71,4% (61,4; 80,1)	136 (82,6; 225)	89	65,2% (54,3; 75,0)	40,3 (23,9; 68,1)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	74	67,6% (55,7; 78,0)	98,5 (54,3; 179)	65	72,3% (59,8; 82,7)	35,7 (21,0; 60,6)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	74	100% (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100% (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
	ACWY-PS ваксина	Месец 1 <sup>(1)</sup>	75	100% (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32 <sup>(5)</sup>	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		Година 5 <sup>(2)</sup>	13	7,7% (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Година 6 <sup>(3)</sup>	24	20,8% (7,1; 42,2)	11,6 (4,7; 28,7)	24	25,0% (9,8; 46,7)	7,3 (2,7; 19,8)
		Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	17	17,6% (3,8; 43,4)	10,2 (3,5; 30,2)	14	35,7% (12,8; 64,9)	7,8 (2,5; 24,4)
		(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	17	100% (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100% (80,5; 100)	454 (215; 960)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортите за всяка времева точка. Участниците със субоптимален отговор към менингококова група С (дефиниран като SBA титър под предварително дефинираната гранична стойност за теста) трябва да получат допълнителна доза MenC ваксина преди година 6. Тези участници са изключени от анализа на година 5, но са включени в анализа на години 6 и 10.

- (1) Проучване MenACWY-TT-027
- (2) Проучване MenACWY-TT-032
- (3) Проучване MenACWY-TT-100
- (4) Кръвни проби са взети 1 месец след бустер доза на година 10.
- (5) Включва деца на възраст от 6 до <11 години. hSBA изследване не е извършено за децата на възраст от 2 до <6 години (към момента на ваксинацията).
- (6) Съгласно протокола за проучване MenACWY-TT-032, hSBA не са измерени за тази възрастова група на година 5.

\*rSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK за пробите 1 месец след първичната ваксинация и в лаборатории на RHE в Обединеното кралство за пробите в следващите времеви точки.

\*\*hSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK и в Neomed, Канада за времеви точки в проучване MenACWY-TT-100.

#### Имуногенност при юноши на възраст 11-17 години и при възрастни на възраст ≥18 години

В две клинични проучвания, проведени при юноши на възраст 11-17 години (проучване MenACWY-TT-036) и при възрастни на възраст 18-55 години (проучване MenACWY-TT-035) са приложени една доза Nimenrix или една доза ACWY-PS ваксина.

Nimenrix е показал не по-малка имунологична ефикасност от ACWY-PS ваксината, по отношение на ваксиналния отговор, както е показано в таблица 12.



**Таблица 12: rSBA\* титри след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при юноши на възраст 11-17 години и възрастни на възраст 18-55 години (Проучвания MenACWY-TT-035/036)**

Менинго кокова група	Група с ваксина	Проучване MenACWY-TT-036 (11-17 години) <sup>(1)</sup>			Проучване MenACWY-TT-035 (18-55 години) <sup>(1)</sup>		
		N	VR (95% CI)	GMT (95% CI)	N	VR (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Nimenrix	553	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	ACWY-PS ваксина	191	77,5% (70,9; 83,2)	2947 (2612; 3326)	252	69,8% (63,8; 75,4)	2127 (1909; 2370)
C	Nimenrix	642	97,4% (95,8; 98,5)	13110 (11 939; 14 395)	849	91,5% (89,4; 93,3)	8866 (8 011; 9 812)
	ACWY-PS ваксина	211	96,7% (93,3; 98,7)	8222 (6807; 9930)	288	92,0% (88,3; 94,9)	7371 (6297; 8628)
W-135	Nimenrix	639	96,4% (94,6; 97,7)	8247 (7639; 8903)	860	90,2% (88,1; 92,1)	5136 (4699; 5614)
	ACWY-PS ваксина	216	87,5% (82,3; 91,6)	2633 (2299; 3014)	283	85,5% (80,9; 89,4)	2461 (2081; 2911)
Y	Nimenrix	657	93,8% (91,6; 95,5)	14086 (13168; 15069)	862	87,0% (84,6; 89,2)	7711 (7100; 8374)
	ACWY-PS ваксина	219	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохорти.

(1) Вземане на кръв е извършено 1 месец след ваксинацията

VR: ваксинален отговор, определен като процент на участниците с:

- rSBA титри  $\geq 32$  за първоначално серонегативни участници (т.е. rSBA титър преди ваксинация  $< 8$ )
- поне 4-кратно повишение на rSBA титрите след ваксинацията за първоначално серопозитивни участници (т.е. rSBA титър  $\geq 8$  преди ваксинацията)

\*rSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK

rSBA титрите са определени за период от 10 години при участници, които първоначално са ваксинирани с една доза Nimenrix или ACWY-PS на възраст от 11 до 17 години в проучване MenACWY-TT-036. Персистирането на rSBA титрите е оценено в две разширени проучвания: MenACWY-TT-043 (до 5 години) и MenACWY-TT-101 (до 10 години). Проучване MenACWY-TT-101 също оценява отговора към единична бустер доза Nimenrix, приложена 10 години след първоначалната ваксинация с Nimenrix или ACWY-PS. Резултатите са представени в таблица 13.

**Таблица 13: rSBA\* титри след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при юноши на възраст 11-17 години, персистиране до 10 години и след бустер, приложен 10 години след първоначалната ваксинация (проучвания MenACWY-TT-036/043/101)**

Менинго кокова група	Времева точка	Nimenrix			ACWY-PS ваксина		
		N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)	N	$\geq 8$ (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Месец 1 <sup>(1)</sup>	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	Година 3 <sup>(2)</sup>	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	236	97,5 % (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)

Менингококо ва група	Времева точка	Nimenrix			ACWY-PS ваксина		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
С	Месец 1 <sup>(1)</sup>	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	Година 3 <sup>(2)</sup>	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391; 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Месец 1 <sup>(1)</sup>	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	Година 3 <sup>(2)</sup>	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	Месец 1 <sup>(1)</sup>	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	Година 3 <sup>(2)</sup>	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортата за всяка времева точка.

(1) Проучване MenACWY-TT-036

(2) Проучване MenACWY-TT-043

(3) Проучване MenACWY-TT-101

(4) Вземане на кръвните проби е извършено 1 месец след бустер доза на година 10.

\*rSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK за пробите 1 месец след първичната ваксинация и в лабораториите на PHE в Обединеното кралство за пробите в следващите времеви точки.

Персистирането на hSB е оценено до 5 години след ваксинацията при юноши и възрастни, първоначално ваксинирани в изпитване MenACWY-TT-052, както е показано в таблица 14 (вж. точка 4.4).

**Таблица 14: hSBA\* титри след единична доза Nimenrix при юноши и възрастни на възраст 11-25 години и персистиране до 5 години след ваксинацията (проучване MenACWY-TT-052/059)**

Менингококова група	Времева точка	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	1-ви месец <sup>(1)</sup>	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
	1-ва година <sup>(2)</sup>	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
	5-та година <sup>(2)</sup>	141	48,9 % (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
C	1-ви месец <sup>(1)</sup>	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
	1-ва година <sup>(2)</sup>	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
	5-та година <sup>(2)</sup>	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
W-135	1-ви месец <sup>(1)</sup>	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
	1-ва година <sup>(2)</sup>	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
	5-та година <sup>(2)</sup>	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
Y	1-ви месец <sup>(1)</sup>	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
	1-ва година <sup>(2)</sup>	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
	5-та година <sup>(2)</sup>	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортата за персистиране, адаптиран за всяка времева точка.

(1) Проучване MenACWY-TT-052

(2) Проучване MenACWY-TT-059

\*hSBA изследване, извършено в лабораториите на GSK

rSBA титрите са определени за период от 10 години при участници, които първоначално са ваксинирани с една доза Nimenrix или ACWY-PS на възраст от 11 до 55 години в проучване MenACWY-TT-015. Персистирането на rSBA титрите е оценено в две разширени проучвания: Men ACWY-TT-020 (до 5 години) и MenACWY-TT-099 (до 10 години). Проучване MenACWY-TT-099 също оценява отговора към единична бустер доза Nimenrix, приложена 10 години след първоначалната ваксинация с Nimenrix или ACWY-PS. Резултатите са представени в таблица 15.

**Таблица 15: rSBA\* титрите след единична доза Nimenrix (или ACWY-PS) при юноши и възрастни на възраст 11-55 години, персистиране до 10 години и след бустер доза, приложена 10 години след първоначалната ваксинация (проучвания MenACWY-TT-015/020/099)**

Менинго кокова група	Времева точка	Nimenrix			ACWY-PS ваксина		
		N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Месец 1 <sup>(1)</sup>	323	100% (98,9; 100)	4945 (4452; 5493)	112	100% (96,8; 100)	2190 (1858; 2582)
	Година 4 <sup>(2)</sup>	43	95,3% (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5% (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	51	84,3% (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9% (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	155	78,1% (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2% (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97,6; 100)	4060 (3384; 4870)	52	100% (93,2; 100)	3585 (2751; 4672)
C	Месец 1 <sup>(1)</sup>	341	99,7% (98,4; 100)	10074 (8700; 11665)	114	100% (96,8; 100)	6546 (5048; 8488)
	Година 4 <sup>(2)</sup>	43	76,7% (61,4; 88,2)	126 (61,6; 258)	17	41,2% (18,4; 67,1)	16,7 (5,7; 48,7)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	51	72,5% (58,3; 84,1)	78,5 (41,8; 147)	18	38,9% (17,3; 64,3)	17,3 (6,0; 49,7)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	154	90,9% (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5% (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97,6; 100)	13824 (10840; 17629)	52	98,1% (89,7; 100)	3444 (1999; 5936)
W-135	Месец 1 <sup>(1)</sup>	340	99,7% (98,4; 100)	8577 (7615; 9660)	114	100% (96,8; 100)	2970 (2439; 3615)
	Година 4 <sup>(2)</sup>	43	90,7% (77,9; 97,4)	240 (128; 450)	17	17,6% (3,8; 43,4)	8,3 (3,6; 19,5)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	51	86,3% (73,7; 94,3)	282 (146; 543)	19	31,6% (12,6; 56,6)	15,4 (5,7; 41,9)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	154	71,4% (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2% (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97,6; 100)	23431 (17351; 31641)	52	98,1% (89,7; 100)	5793 (3586; 9357)
Y	Месец 1 <sup>(1)</sup>	340	100% (98,9; 100)	10315 (9317; 11420)	114	100% (96,8; 100)	4574 (3864; 5414)
	Година 4 <sup>(2)</sup>	43	86,0% (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	47,1% (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	Година 5 <sup>(2)</sup>	51	92,2% (81,1; 97,8)	770 (439; 1351)	19	63,2% (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	Година 10 <sup>(3)</sup> (преди бустер)	154	86,4% (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5% (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(след бустер) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97,6; 100)	8958 (7602; 10558)	52	100% (93,2; 100)	5138 (3528; 7482)

Анализът на имуногенността е проведен на АТР кохортите за 1 месец и 5 години след ваксинация и АТР кохортата с бустер.

- (1) Проучване MenACWY-TT-015
- (2) Проучване MenACWY-TT-020
- (3) Проучване MenACWY-TT-099
- (4) Кръвни проби са взети 1 месец след бустер доза на година 10.

\*rSBA изследване, извършено в лаборатории на GSK за пробите 1 месец след първичната ваксинация и в лаборатории на PHE в Обединеното кралство за пробите в следващите времеви точки.

В отделно проучване (MenACWY-TT-085) единична доза Nimenrix е приложена на 194 възрастни от ливански произход на възраст на и над 56 години (включително 133 на възраст 56-65 години и 61 на възраст >65 години). Процентът на участниците с rSBA титри (определени в лабораториите на GSK) ≥128 преди ваксинацията варира от 45% (група C) до 62% (група Y).

Като цяло 1 месец след ваксинацията, процентът на ваксинираните с rSBA титри  $\geq 128$  варира от 93% (група С) до 97% (група Y). В подгрупата на възраст  $>65$  години, процентът на ваксинираните с rSBA титри  $\geq 128$  на 1 месец след ваксинацията варира от 90% (група А) до 97% (група Y).

#### Бустер отговор при участници с предшестваща ваксинация с конюгатна менингококова ваксина срещу *Neisseria meningitidis*

Бустер ваксинацията с Nimenrix при участници с първична ваксинация с моновалентна (MenC-CRM) или квадριвалентна конюгатна менингококова ваксина (MenACWY-TT) е проучена при участници на възраст от 12 месеца нагоре, на които е приложена бустър ваксинация. Наблюдавани са ясни анамнестични отговори към антигена(ите) при първичната ваксина (вж. таблици 6, 7, 11, 13 и 15).

#### Отговор към Nimenrix при участници с предшестваща ваксинация с обикновена полизахаридна ваксина срещу *Neisseria meningitidis*

В изпитване MenACWY-TT-021, проведено при участници на възраст 4,5-34 години, имуногенността на Nimenrix, приложена между 30 и 42 месеца след ваксинация с ACWY-PS ваксина е сравнена с имуногенността на Nimenrix, приложена на участници на сходна възраст, които не са ваксинирани с менингококова ваксина в предшестващите 10 години. Имунен отговор (rSBA титър  $\geq 8$ ) е наблюдаван срещу всичките четири менингококови групи при всички участници, независимо от ваксиналната им анамнеза. rSBA GMTs са значително по-ниски при участниците, които са получили една доза ACWY-PS ваксина 30-42 месеца преди Nimenrix, въпреки това 100% от пациентите са достигнали rSBA титри  $\geq 8$  за всички четири менингококови групи (А, С, W-135, Y) (вж. точка 4.4).

#### Деца (2-17 години) с анатомична или функционална аспления

Проучването MenACWY-TT-084 сравнява имунните отговори към две дози Nimenrix, приложени с интервал от 2 месеца между дозите, при 43 участници на възраст 2-17 години с анатомична или функционална аспления и при 43 участници на сходна възраст с нормална функция на далака. Един месец след първата доза от ваксината и 1 месец след втората доза сходни проценти от участниците в двете групи имат rSBA титри  $\geq 8$  и  $\geq 128$  и hSBA титри  $\geq 4$  и  $\geq 8$ .

#### Ефект на единична доза Nimenrix

През 2018 г. Nimenrix е добавена към националната имунизационна програма в Нидерландия като единична доза за малки деца на възраст 14 месеца с цел заместване на конюгатната ваксина срещу менингококи от група С. Наваксваща (catch-up) кампания с единична доза Nimenrix за юноши на възраст 14-18 години също е стартирана през 2018 г., като през 2020 г. ваксинацията става рутинна, водейки до национална имунизационна програма за малки деца и юноши. В рамките на две години честотата на менингококово заболяване, предизвикано от групи С, W и Y, е значимо намалена със 100% (95% CI: 14, 100) при лица на възраст 14-18 години, 85% (95% CI: 32, 97) при всички възрастови групи, отговарящи на критериите за ваксинация (директен ефект) и с 50% (95% CI: 28, 65) при възрастовите групи, несъответстващи на критериите за ваксинация (косвен ефект). Ефектът на Nimenrix се определя главно от намаляване на заболяването, причинено от група W.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Неприложимо

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучванията за локална поносимост, остра токсичност, токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието/репродуктивна токсичност и фертилитет.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

Захароза  
Трометамол

Разтворител:

Натриев хлорид  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

4 години

След реконституиране:

След реконституиране ваксината трябва да се използва бързо. Въпреки че, не се препоръчва забавяне на приложението, доказана е стабилност за 8 часа при температура 30°C след реконституиране. Ако не се използва в рамките на 8 часа, ваксината да не се прилага.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума) и разтворител във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума).

Опаковка по 50.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за реконституиране на ваксината с разтворителя във флакони

Nimenrix трябва да се реконституира чрез прибавяне на цялото съдържание на флакона с разтворителя към флакона, съдържащ праха.

1. Изтеглете цялото съдържание на флакона с разтворителя и прибавете разтворителя към флакона, съдържащ праха.

2. Сместа трябва да се разклати добре до пълното разтваряне на праха в разтворителя.

Реконституираната ваксина представлява бистър, безцветен разтвор.

Преди приложение реконституираната ваксина трябва да се провери визуално за чужди частици и/или промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива, ваксината да се изхвърли. След реконституиране ваксината трябва да се използва веднага.

За приложение на ваксината трябва да се използва нова игла.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/767/008

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 април 2012 г.

Дата на последно подновяване: 16 февруари 2017 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**



## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителя на биологично активните вещества

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Ирландия

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата.
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значима промяна в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**1 ФЛАКОН И 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА БЕЗ ИГЛА**  
**1 ФЛАКОН И 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА С 2 ИГЛИ**  
**10 ФЛАКОНА И 10 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ БЕЗ ИГЛА**  
**10 ФЛАКОНА И 10 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ С 20 ИГЛИ**

#### **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Nimenrix прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Конюгатна ваксина срещу менингококи от групи А, С, W-135 и Y

#### **2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

След разтваряне 1 доза (0,5 ml) съдържа по 5 микрограма *Neisseria meningitidis* полизахариди групи А, С, W-135 и Y.

#### **3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества:

Захароза

Трометамол

Натриев хлорид

Вода за инжекции

#### **4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 флакон: прах

1 предварително напълнена спринцовка: разтворител

1 доза (0,5 ml)

10 флакона: прах

10 предварително напълнени спринцовки: разтворител

10 x 1 доза (0,5 ml)

1 флакон: прах

1 предварително напълнена спринцовка: разтворител

2 игли

1 доза (0,5 ml)

10 флакона: прах

10 предварително напълнени спринцовки: разтворител

20 игли

10 x 1 доза (0,5 ml)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интрамускулно приложение  
Да се разклати добре преди употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
След разтваряне да се използва веднага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/767/001 – опаковка по 1 без игла  
EU/1/12/767/002 – опаковка по 10 без игла  
EU/1/12/767/003 – опаковка по 1 с 2 игли  
EU/1/12/767/004 – опаковка по 10 с 20 игли

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
50 ФЛАКОНА С ПРАХ И 50 ФЛАКОНА С РАЗТВОРИТЕЛ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Nimenrix прах и разтворител за инжекционен разтвор във флакони  
Конюгатна ваксина срещу менингококи от групи А, С, W-135 и Y

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

След разтваряне 1 доза (0,5 ml) съдържа по 5 микрограма *Neisseria meningitidis* полизахариди групи А, С, W-135 и Y.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества:  
Захароза  
Трометамол  
Натриев хлорид  
Вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор във флакони  
50 флакона: прах  
50 флакона: разтворител  
50 x 1 доза (0,5 ml)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интрамускулно приложение  
Да се разклати добре преди употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне да се използва веднага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU1/12/767/008 – опаковка по 50

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ  
ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА С РАЗТВОРИТЕЛ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за Nimenrix  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 доза (0,5 ml)

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ  
ФЛАКОН С РАЗТВОРИТЕЛ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за Nimenrix  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 доза (0,5 ml)

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ  
ФЛАКОН С ПРАХ МЕН АСWУ КОНЮГАТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Прах за Nimenrix  
MenACWY конюгат  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 доза

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **Nimenrix прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

Конюгатна ваксина срещу менингококи от групи А, С, W-135 и Y  
(Meningococcal groups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Тази ваксина е предписана на Вас или на Вашето дете. Не я преотстъпвайте на други хора.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Тази листовка е написана, като се приема, че лицето, на което се прилага ваксината ще я прочете, но ваксината може да бъде приложена както на възрастни, така и на деца, и Вие може да я прочетете заради Вашето дете.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Nimenrix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Nimenrix
3. Как се прилага Nimenrix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nimenrix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Nimenrix и за какво се използва**

##### **Какво представлява Nimenrix и за какво се използва**

Nimenrix е ваксина, която помага за предпазване от инфекции, причинявани от бактерии, наречени "*Neisseria meningitidis*" типове А, С, W-135 и Y.

Бактериите "*Neisseria meningitidis*" типове А, С, W-135 и Y могат да причинят сериозни заболявания като:

- менингит – инфекция на тъканите, които обвиват главния и гръбначния мозък
- септицемия – инфекция на кръвта.

Тези инфекции се предават лесно от човек на човек и могат да доведат до смърт, ако не се лекуват.

Nimenrix може да се прилага на възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст над 6 седмици.

##### **Как действа Nimenrix**

Nimenrix помага на организма Ви да изработи собствена защита (антитела) срещу бактериите.

Тези антитела помагат да се предпазите от заболяванията, предизвикани от тези бактерии.

Nimenrix ще Ви предпази само от инфекции, причинявани от бактериите "*Neisseria meningitidis*" типове А, С, W-135 и Y.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Nimenrix**

##### **Nimenrix не трябва да се прилага:**

- ако сте алергични към активните вещества или към някоя от останалите съставки на тази ваксина (изброени в точка 6).  
Признаците на алергична реакция може да включват сърбящ кожен обрив, недостиг на въздух и подуване на лицето или езика. **Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако забележите някой от тези симптоми.**

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви бъде приложен Nimenrix.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Консултирайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, ако:

- имате инфекция с висока температура (над 38°C). Ако това се отнася до Вас, ваксинацията ще бъде отложена, докато се почувствате по-добре. Лека инфекция като настинка не би трябвало да е проблем, но първо се консултирайте с Вашия лекар или медицинска сестра.
- имате проблем, свързан с кръвене, или получавате лесно синини.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или не сте сигурни за нещо), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Nimenrix.

Nimenrix може да не предпази напълно всеки ваксиниран. Ако имате отслабена имунна система (например поради ХИВ инфекция или прием на лекарства, които повлияват имунната система), може да не получите пълна полза от ваксинацията с Nimenrix.

Припадък може да настъпи (обикновено при юноши) след или дори преди всяко инжектиране с игла. Затова информирайте лекаря или медицинската сестра, ако Вие или Вашето дете сте припадали при предишна инжекция.

### **Други лекарства и Nimenrix**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително други ваксини или лекарства, отпускани без рецепта.

Nimenrix може да не действа достатъчно добре, ако приемате лекарства, които повлияват имунната Ви система.

При кърмачета Nimenrix може да се прилага съпътстващо с комбинирани ваксини срещу дифтерия, тетанус и коклюш (безклетъчна) (DTaP), включително комбинирана DTaP ваксина с хепатит В, инактивиран полиовирус или *Haemophilus influenzae* тип b, (HBV, IPV или Hib) като DTaP-HBV-IPV/Hib ваксина, и с 10-валентна пневмококова конюгатна ваксина.

От едногодишна възраст, Nimenrix може да се прилага съпътстващо с всяка от следните ваксини: ваксини срещу хепатит А и хепатит В, ваксина срещу морбили, паротит и рубеола, ваксина срещу морбили, паротит, рубеола и варицела, 10-валентна пневмококова конюгатна ваксина или сезонна ваксина срещу грип без адювант.

През втората година от живота Nimenrix може също да се прилага съпътстващо с комбинирани ваксини срещу дифтерия, тетанус и коклюш (безклетъчна) (DTaP), включително комбинирана DTaP ваксина с хепатит В, инактивиран полиовирус или *Haemophilus influenzae* тип b, (HBV, IPV или Hib) като DTaP-HBV-IPV/Hib ваксина, и 13-валентна пневмококова конюгатна ваксина.

При лица на възраст от 9 до 25 години Nimenrix може да се прилага съпътстващо с ваксина срещу човешки папиломавирус [типове 16, 18] и комбинирана ваксина срещу дифтерия (намалено съдържание на антиген), тетанус и коклюш (безклетъчна).

Когато е възможно, Nimenrix и ваксина срещу тетанус, като DTaP-HBV-IPV/Hib ваксината, трябва да се прилагат съпътстващо или Nimenrix трябва да се приложи поне един месец преди противотетаничната ваксина.

За всяка ваксина трябва да се използва различно място за инжектиране.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна, смятате че може да сте бременна, планирате бременност или кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на Nimenrix.

### **Шофиране и работа с машини**

Не се очаква Nimenrix да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини. Въпреки това, не шофирайте и не работете с машини, ако не се чувствате добре.

### **Nimenrix съдържа натрий**

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как се прилага Nimenrix**

Nimenrix ще Ви бъде приложена от лекар или от медицинска сестра. Nimenrix винаги се инжектира в мускул, обикновено в мишницата или бедрото.

### *Първична имунизация*

#### Кърмачета на възраст от 6 седмици до под 6 месеца

Прилагат се две инжекции с интервал от 2 месеца, например на възраст 2 и 4 месеца (първата инжекция може да бъде приложена от 6-седмична възраст).

#### Кърмачета, навършили 6 месеца, деца, юноши и възрастни

Една инжекция.

### *Бустер дози*

#### Кърмачета на възраст от 6 седмици до под 12 месеца:

Една бустер доза на възраст 12 месеца поне 2 месеца след последната доза Nimenrix.

#### Ваксинирани преди това лица на възраст 12 месеца и по-големи:

Моля, уведомете Вашия лекар, ако вече Ви е прилагана инжекция с друга менингококова ваксина, различна от Nimenrix.

Вашият лекар ще Ви информира дали и кога при Вас се налага прилагане на допълнителна доза Nimenrix, особено ако на Вас или на Вашето дете е поставена:

- първата доза на възраст 6-14 месеца и може да сте изложени на конкретен риск от инфекция, причинена от *Neisseria meningitidis* група W-135 и Y
- доза преди повече от приблизително една година и може да сте изложени на риск от инфекция, причинена от *Neisseria meningitidis* група A
- първата доза на възраст 12-23 месеца и може да сте изложени на конкретен риск от инфекция, причинена от *Neisseria meningitidis* група A, C, W-135 и Y

Ще бъдете информирани кога на Вас или на Вашето дете трябва да се постави следващата инжекция. Ако Вие или Вашето дете пропуснете планирана инжекция, е важно да си уговорите друга дата.

Трябва да сте сигурни, че Вие или Вашето дете сте завършили пълния курс на ваксиниране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При приложение на това лекарство могат да се наблюдават следните нежелани реакции:

**Много чести (такива, които могат да се наблюдават при повече от 1 на 10 дози ваксина):**

- повишена температура
- умора
- главоболие
- чувство на сънливост
- загуба на апетит
- чувство на раздразнителност
- подуване, болка и зачервяване на мястото на инжектиране.

**Чести (такива, които могат да се наблюдават при до 1 на 10 дози ваксина):**

- синина (хематом) на мястото на инжектиране
- проблеми със стомаха и храносмилането като диария, повръщане и гадене
- обрив (кърмачета).

**Нечести (такива, които могат да се наблюдават при до 1 на 100 дози ваксина):**

- обрив
- копривна треска
- сърбеж
- плач
- замаяност
- болка в мускулите
- болка в ръцете и краката
- общо неразположение
- безсъние
- намалена чувствителност, особено на кожата
- реакции на мястото на инжектиране като сърбеж, чувство на затопляне, изтръпване или твърда бучка.

**Редки (такива, които могат да се наблюдават при до 1 на 1 000 дози ваксина):**

- припадъци (гърчове), свързани с висока температура

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):**

- подуване и зачервяване на мястото на инжектиране; то може да засегне голяма площ от крайника, на който е приложена ваксината.
- увеличени лимфни възли.

#### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### 5. Как да съхранявате Nimenrix

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.



- Да не се замразява.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Nimenrix

- Активни вещества:
  - След разтваряне, 1 доза (0,5 ml) съдържа:
 

<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група А <sup>1</sup>	5 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група С <sup>1</sup>	5 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група W-135 <sup>1</sup>	5 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група Y <sup>1</sup>	5 микрограма
<sup>1</sup> конюгиран с тетаничен токсид протеинов носител	44 микрограма
- Други съставки:
  - В праха: захароза и трометамол
  - В разтворителя: натриев хлорид (вижте точка 2 „Nimenrix съдържа натрий“) и вода за инжекции.

### Как изглежда Nimenrix и какво съдържа опаковката

Nimenrix е прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Nimenrix се предоставя като бял прах или компактна маса в еднодозов стъклен флакон и бистър, безцветен разтворител в предварително напълнена спринцовка.

Двете съставки трябва да се смесят преди употреба. Смесената ваксина представлява бистър, безцветен разтвор.

Nimenrix се предлага в опаковки по 1 или 10 със или без игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба: Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Белгия	Производител, отговорен за освобождаване на партиди: Pfizer Manufacturing Belgium NV Rijksweg 12 2870 Puurs-Sint-Amands Белгия
---	--

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
 Pfizer S.A./N.V.  
 Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

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

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

**Magyarország**  
 Pfizer Kft  
 Tel: +36 1 488 3700

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

**Malta**  
 Vivian Corporation Ltd.  
 Tel: + 35621 344610

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 201 100

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34914909900

**France**

Pfizer  
Tél +33 1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526 100

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

## Дата на последно преразглеждане на листовката

## Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Ваксината е само за интрамускулно приложение. Да не се прилага вътресъдово, интрадермално или подкожно.

Ако Nimenrix се прилага едновременно с други ваксини, трябва да се използват различни места за инжектиране.

Nimenrix не трябва да се смесва с други ваксини.

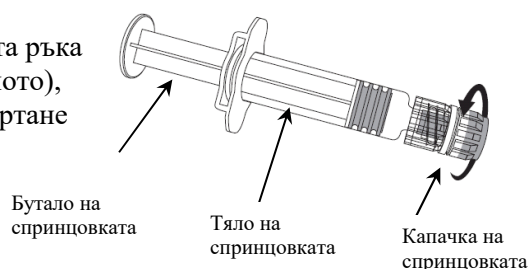
### Инструкции за рекоституиране на ваксината с разтворителя в предварително напълнената спринцовка:

Nimenrix трябва да се рекоституиране чрез прибавяне на цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка с разтворителя към флакона, съдържащ праха.

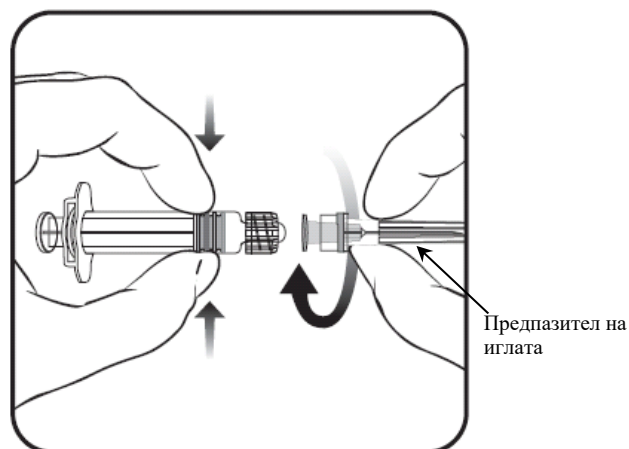
Погледнете картинката за указания как да прикрепите иглата към спринцовката.

Трябва да се има предвид, че спринцовката, доставена с Nimenrix може да е малко по-различна от спринцовката на картинката (без винтов нарез). В този случай иглата трябва да се прикрепя без завиване.

1. Като държите **тялото** на спринцовката в едната ръка (избягвайте да държите спринцовката за буталото), отвинтете капачката на спринцовката със завъртане обратно на часовниковата стрелка.



2. За да прикрепите иглата към спринцовката, завъртете иглата върху спринцовката по посока на часовниковата стрелка, докато почувствате, че се затегне (Вижте картинката).



3. Отстранете предпазителя на иглата, който понякога може да е по-трудно подвижен.

4. Прибавете разтворителя към праха. След прибавянето на разтворителя към праха сместа трябва да се разклати добре до пълното разтваряне на праха в разтворителя.

Реконституираната ваксина представлява бистър, безцветен разтвор.  
Преди приложение реконституираната ваксина трябва да се провери визуално за чужди частици и/или промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива, ваксината да се изхвърли.  
След реконституиране ваксината трябва да се използва веднага.

За приложение на ваксината трябва да се използва нова игла.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## Листовка: информация за потребителя

### **Nimenrix прах и разтворител за инжекционен разтвор във флакони** Конюгатна ваксина срещу менингококи от групи А, С, W-135 и Y (Meningococcal groups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Тази ваксина е предписана на Вас или на Вашето дете. Не я преотстъпвайте на други хора.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Тази листовка е написана, като се приема, че лицето, на което се прилага ваксината ще я прочете, но ваксината може да бъде приложена както на възрастни, така и на деца, и Вие може да я прочетете заради Вашето дете.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Nimenrix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Nimenrix
3. Как се прилага Nimenrix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nimenrix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Nimenrix и за какво се използва**

##### **Какво представлява Nimenrix и за какво се използва**

Nimenrix е ваксина, която помага за предпазване от инфекции, причинявани от бактерии, наречени "*Neisseria meningitidis*" типове А, С, W-135 и Y.

Бактериите "*Neisseria meningitidis*" типове А, С, W-135 и Y могат да причинят сериозни заболявания като:

- менингит – инфекция на тъканите, които обвиват главния и гръбначния мозък
- септицемия – инфекция на кръвта.

Тези инфекции се предават лесно от човек на човек и могат да доведат до смърт, ако не се лекуват.

Nimenrix може да се прилага на възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст над 6 седмици.

##### **Как действа Nimenrix**

Nimenrix помага на организма Ви да изработи собствена защита (антитела) срещу бактериите.

Тези антитела помагат да се предпазите от заболяванията, предизвикани от тези бактерии.

Nimenrix ще Ви предпази само от инфекции, причинявани от бактериите "*Neisseria meningitidis*" типове А, С, W-135 и Y.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Nimenrix**

##### **Nimenrix не трябва да се прилага:**

- ако сте алергични към активните вещества или към някоя от останалите съставки на тази ваксина (изброени в точка 6).  
Признаците на алергична реакция може да включват сърбящ кожен обрив, недостиг на въздух и подуване на лицето или езика. **Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако забележите някой от тези симптоми.**

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви бъде приложен Nimenrix.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Консултирайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, ако:

- имате инфекция с висока температура (над 38°C). Ако това се отнася до Вас, ваксинацията ще бъде отложена, докато се почувствате по-добре. Лека инфекция като настинка не би трябвало да е проблем, но първо се консултирайте с Вашия лекар или медицинска сестра.
- имате проблем, свързан с кръвене, или получавате лесно синини.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или не сте сигурни за нещо), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Nimenrix.

Nimenrix може да не предпази напълно всеки ваксиниран. Ако имате отслабена имунна система (например поради ХИВ инфекция или прием на лекарства, които повлияват имунната система), може да не получите пълна полза от ваксинацията с Nimenrix.

Припадък може да настъпи (обикновено при юноши) след или дори преди всяко инжектиране с игла. Затова информирайте лекаря или медицинската сестра, ако Вие или Вашето дете сте припадали при предишна инжекция.

### **Други лекарства и Nimenrix**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително други ваксини или лекарства, отпускани без рецепта.

Nimenrix може да не действа достатъчно добре, ако приемате лекарства, които повлияват имунната Ви система.

При кърмачета Nimenrix може да се прилага съпътстващо с комбинирани ваксини срещу дифтерия, тетанус и коклюш (безклетъчна) (DTaP), включително комбинирана DTaP ваксина с хепатит В, инактивиран полиовирус или *Haemophilus influenzae* тип b, (HBV, IPV или Hib) като DTaP-HBV-IPV/Hib ваксина, и с 10-валентна пневмококова конюгатна ваксина.

От едногодишна възраст, Nimenrix може да се прилага съпътстващо с всяка от следните ваксини: ваксини срещу хепатит А и хепатит В, ваксина срещу морбили, паротит и рубеола, ваксина срещу морбили, паротит, рубеола и варицела, 10-валентна пневмококова конюгатна ваксина или сезонна ваксина срещу грип без адювант.

През втората година от живота Nimenrix може също да се прилага съпътстващо с комбинирани ваксини срещу дифтерия, тетанус и коклюш (безклетъчна) (DTaP), включително комбинирана DTaP ваксина с хепатит В, инактивиран полиовирус или *Haemophilus influenzae* тип b, (HBV, IPV или Hib) като DTaP-HBV-IPV/Hib ваксина, и 13-валентна пневмококова конюгатна ваксина.

При лица на възраст от 9 до 25 години Nimenrix може да се прилага съпътстващо с ваксина срещу човешки папиломавирус [типове 16, 18] и комбинирана ваксина срещу дифтерия (намалено съдържание на антиген), тетанус и коклюш (безклетъчна).

Когато е възможно, Nimenrix и ваксина срещу тетанус, като DTaP-HBV-IPV/Hib ваксината, трябва да се прилагат съпътстващо или Nimenrix трябва да се приложи поне един месец преди противотетаничната ваксина.

За всяка ваксина трябва да се използва различно място за инжектиране.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна, смятате че може да сте бременна, планирате бременност или кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на Nimenrix.

### **Шофиране и работа с машини**

Не се очаква Nimenrix да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини. Въпреки това, не шофирайте и не работете с машини, ако не се чувствате добре.

### **Nimenrix съдържа натрий**

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как се прилага Nimenrix**

Nimenrix ще Ви бъде приложена от лекар или от медицинска сестра. Nimenrix винаги се инжектира в мускул, обикновено в мишницата или бедрото.

### *Първична имунизация*

#### Кърмачета на възраст от 6 седмици до под 6 месеца

Прилагат се две инжекции с интервал от 2 месеца, например на възраст 2 и 4 месеца (първата инжекция може да бъде приложена от 6-седмична възраст).

#### Кърмачета, навършили 6 месеца, деца, юноши и възрастни

Една инжекция.

### *Бустер дози*

#### Кърмачета на възраст от 6 седмици до под 12 месеца:

Една бустер доза на възраст 12 месеца поне 2 месеца след последната доза Nimenrix.

#### Ваксинирани преди това лица на възраст 12 месеца и по-големи:

Моля, уведомете Вашия лекар, ако вече Ви е прилагана инжекция с друга менингококова ваксина, различна от Nimenrix.

Вашият лекар ще Ви информира дали и кога при Вас се налага прилагане на допълнителна доза Nimenrix, особено ако на Вас или на Вашето дете е поставена:

- първата доза на възраст 6-14 месеца и може да сте изложени на конкретен риск от инфекция, причинена от *Neisseria meningitidis* група W-135 и Y
- доза преди повече от приблизително една година и може да сте изложени на риск от инфекция, причинена от *Neisseria meningitidis* група A
- първата доза на възраст 12-23 месеца и може да сте изложени на конкретен риск от инфекция, причинена от *Neisseria meningitidis* група A, C, W-135 и Y

Ще бъдете информирани кога на Вас или на Вашето дете трябва да се постави следващата инжекция. Ако Вие или Вашето дете пропуснете планирана инжекция, е важно да си уговорите друга дата.

Трябва да сте сигурни, че Вие или Вашето дете сте завършили пълния курс на ваксиниране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При приложение на това лекарство могат да се наблюдават следните нежелани реакции:

**Много чести (такива, които могат да се наблюдават при повече от 1 на 10 дози ваксина):**

- повишена температура
- умора
- главоболие
- чувство на сънливост
- загуба на апетит
- чувство на раздразнителност
- подуване, болка и зачервяване на мястото на инжектиране.

**Чести (такива, които могат да се наблюдават при до 1 на 10 дози ваксина):**

- синина (хематом) на мястото на инжектиране
- проблеми със стомаха и храносмилането като диария, повръщане и гадене
- обрив (кърмачета).

**Нечести (такива, които могат да се наблюдават при до 1 на 100 дози ваксина):**

- обрив
- копривна треска
- сърбеж
- плач
- замаяност
- болка в мускулите
- болка в ръцете и краката
- общо неразположение
- безсъние
- намалена чувствителност, особено на кожата
- реакции на мястото на инжектиране като сърбеж, чувство на затопляне, изтръпване или твърда бучка.

**Редки (такива, които могат да се наблюдават при до 1 на 1 000 дози ваксина):**

- припадъци (гърчове), свързани с висока температура

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):**

- подуване и зачервяване на мястото на инжектиране; то може да засегне голяма площ от крайника, на който е приложена ваксината.
- увеличени лимфни възли

#### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### 5. Как да съхранявате Nimenrix

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.



- Да не се замразява.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Nimenrix

- Активни вещества:
  - След разтваряне, 1 доза (0,5 ml) съдържа:
 

<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група А <sup>1</sup>	5 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група С <sup>1</sup>	5 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група W-135 <sup>1</sup>	5 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група Y <sup>1</sup>	5 микрограма
<sup>1</sup> конюгиран с тетаничен токсид протеинов носител	44 микрограма
- Други съставки:
  - В праха: захароза и трометамол
  - В разтворителя: натриев хлорид (вижте точка 2 „Nimenrix съдържа натрий“) и вода за инжекции.

### Как изглежда Nimenrix и какво съдържа опаковката

Nimenrix е прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Nimenrix се предоставя като бял прах или компактна маса в едnodозов стъклен флакон и бистър, безцветен разтворител във флакон.

Двете съставки трябва да се смесят преди употреба. Смесената ваксина представлява бистър, безцветен разтвор.

Nimenrix се предлага в опаковка по 50.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба: Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Белгия	Производител, отговорен за освобождаване на партиди: Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 2870 Puurs-Sint-Amands Белгия
---	--

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
 Pfizer S.A./N.V.  
 Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

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

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

**Magyarország**  
 Pfizer Kft  
 Tel: +36 1 488 3700

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

**Malta**  
 Vivian Corporation Ltd.  
 Tel: + 35621 344610

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 201 100

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34914909900

**France**

Pfizer  
Tél +33 1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526 100

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Ваксината е само за интрамускулно приложение. Да не се прилага вътресъдово, интрадермално или подкожно.

Ако Nimenrix се прилага едновременно с други ваксини, трябва да се използват различни места за инжектиране.

Nimenrix не трябва да се смесва с други ваксини.

### **Инструкции за реконституиране на ваксината с разтворителя във флакони:**

Nimenrix трябва да се реконституира чрез прибавяне на цялото съдържание на флакона с разтворителя към флакона, съдържащ праха.

1. Изтеглете цялото съдържание на флакона с разтворителя и прибавете разтворителя към флакона, съдържащ праха.
2. Сместа трябва да се разклати добре до пълното разтваряне на праха в разтворителя.

Реконституираната ваксина представлява бистър, безцветен разтвор.

Преди приложение реконституираната ваксина трябва да се провери визуално за чужди частици и/или промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива, ваксината да се изхвърли.

След реконституиране ваксината трябва да се използва веднага.

За приложение на ваксината трябва да се използва нова игла.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.