



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimenrix® – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
Meningokokken-Gruppen A, C, W-135 und Y-Konjugatimpfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Rekonstitution enthält 1 Dosis (0,5 ml):

<i>Neisseria meningitidis</i> -Gruppe A-Polysaccharid ¹	5 Mikrogramm
<i>Neisseria meningitidis</i> -Gruppe C-Polysaccharid ¹	5 Mikrogramm
<i>Neisseria meningitidis</i> -Gruppe W-135-Polysaccharid ¹	5 Mikrogramm
<i>Neisseria meningitidis</i> -Gruppe Y-Polysaccharid ¹	5 Mikrogramm

¹konjugiert an Tetanus-toxoid-Trägerprotein 44 Mikrogramm

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Das Pulver bzw. der Pulverkuchen ist weiß.
Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nimenrix ist indiziert zur aktiven Immunisierung von Personen ab einem Alter von 6 Wochen gegen invasive Meningokokken-erkrankungen, verursacht durch *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W-135 und Y.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anwendung von Nimenrix sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

Grundimmunisierung

Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis unter 6 Monaten: 2 Dosen zu jeweils 0,5 ml, verabreicht im Abstand von 2 Monaten.

Säuglinge ab einem Alter von 6 Monaten, Kinder, Jugendliche und Erwachsene: Es sollte 1 Einzeldosis zu 0,5 ml verabreicht werden.

Bei manchen Personen kann die Verabreichung einer zusätzlichen Grundimmunisierungsdosis Nimenrix in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Auffrischimpfung

Nach Abschluss der Grundimmunisierung bei Säuglingen im Alter von 6 Wochen bis unter 12 Monaten sollte im Alter von 12 Monaten eine Auffrischimpfung gegeben werden, wobei ein Abstand von mindestens 2 Monaten nach der letzten Impfung mit Nimenrix einzuhalten ist (siehe Abschnitt 5.1).

Bei zuvor geimpften Personen ab einem Alter von 12 Monaten kann Nimenrix als Auffrischimpfung gegeben werden, wenn diese zuvor eine Grundimmunisierung mit einem Konjugat- oder einfachen Polysaccharid-Meningokokken-Impfstoff erhalten haben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Nimenrix ist ausschließlich intramuskulär zu injizieren.

Bei Säuglingen wird als Injektionsstelle der anterolaterale Bereich des Oberschenkels empfohlen. Bei Personen ab einem Alter von 1 Jahr wird als Injektionsstelle der anterolaterale Bereich des Oberschenkels oder der M. deltoideus empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nimenrix darf unter keinen Umständen intravasal, intradermal oder subkutan verabreicht werden.

Der Impfung sollten eine Anamneseerhebung (unter besonderer Berücksichtigung früherer Impfungen und eventuell aufgetretener Nebenwirkungen) sowie eine klinische Untersuchung vorausgehen.

Für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes sollten stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Interkurrente Erkrankung

Die Impfung mit Nimenrix sollte bei Personen, die an einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Ein banaler Infekt (wie z.B. eine Erkältung) stellt jedoch keine Kontraindikation für eine Impfung dar.

Ohnmacht

Besonders bei Jugendlichen kann es als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Ohnmacht kommen. Diese kann während der Erholungsphase von verschiedenen neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonische Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Blutgerinnungsstörung ist Nimenrix mit Vorsicht zu verabreichen, da es bei diesen Personen nach intramuskulärer Injektion zu Blutungen kommen kann.

Immundefizienz

Es wird möglicherweise bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie oder mit geschwächtem Immunsystem keine ausreichende Immunantwort erreicht.

Personen mit angeborener Komplementdefizienz (zum Beispiel C5- oder C3-Mangel) sowie Personen, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Aktivierung des terminalen Komplements hemmen (z.B.

Eculizumab), haben ein erhöhtes Risiko einer durch *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W-135 und Y verursachten invasiven Erkrankung, auch wenn sie Antikörper nach der Impfung mit Nimenrix entwickeln.

Schutz vor Meningokokken-erkrankungen

Nimenrix wird nur einen Schutz vor *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W-135 und Y verleihen. Der Impfstoff wird nicht vor anderen *Neisseria meningitidis*-Gruppen schützen.

Es wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt.

Auswirkungen einer vorhergehenden Impfung mit einem einfachen Polysaccharid-Meningokokken-Impfstoff

Personen, die zuvor schon einmal eine Impfung mit einem einfachen Polysaccharid-Meningokokken-Impfstoff erhalten haben und 30 bis 42 Monate später mit Nimenrix geimpft wurden, hatten niedrigere geometrische Mittelwerte (GMTs, gemessen mit einem Test auf bakterizide Antikörper im Serum unter Verwendung von Kaninchen-Komplement [rSBA]) als Personen, die in den vergangenen 10 Jahren keinen Meningokokken-Impfstoff erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Auswirkung von vor der Impfung vorhandenen Antikörpern gegen das Tetanustoxoid

Die Sicherheit und Immunogenität von Nimenrix wurde bei aufeinanderfolgender oder gleichzeitiger Verabreichung eines Impfstoffs mit Diphtherie- und Tetanustoxoiden, azellulärem Pertussis, inaktivierten Polioviren (1, 2 und 3), Hepatitis-B-Oberflächenantigen und *Haemophilus influenzae* Typ b-Polyribosyl-Ribose-Phosphat konjugiert an Tetanustoxoid (DTPa-HBV-IPV/Hib) im zweiten Lebensjahr untersucht. Die Verabreichung von Nimenrix einen Monat nach der DTPa-HBV-IPV/Hib-Impfung resultierte in niedrigeren rSBA-GMTs gegen die Gruppen A, C und W-135 im Vergleich zur gleichzeitigen Verabreichung (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Immunantwort bei Säuglingen im Alter von 6 Monaten bis unter 12 Monaten

Die Verabreichung einer Einzeldosis im Alter von 6 Monaten ging im Vergleich zu einer Verabreichung von 3 Dosen im Alter von 2, 4 und 6 Monaten mit niedrigeren hSBA (human serum bactericidal assay)-Titern für die Gruppen W-135 und Y einher (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieses Befunds ist nicht bekannt. Wenn bei einem Säugling im Alter von 6 Monaten bis unter 12 Monaten mit einem besonderen Risiko für eine invasive Meningokokken-erkrankung aufgrund einer Exposition gegenüber den Gruppen W-135 und Y zu rechnen ist, kann im Abstand von 2 Monaten die Verabreichung einer zusätzlichen Grundimmunisierungsdosis Nimenrix in Betracht gezogen werden.

Immunantwort bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 14 Monaten

Kleinkinder im Alter von 12 bis 14 Monaten zeigten einen Monat nach der Impfung mit

einer Dosis Nimenrix oder einen Monat nach der Impfung mit der zweiten Dosis Nimenrix im Abstand von zwei Monaten ähnliche Antikörperantworten (rSBA) auf die Gruppen A, C, W-135 und Y.

Eine Einzeldosis ging im Vergleich zu 2 Dosen im Abstand von zwei Monaten mit niedrigeren hSBA-Titern für die Gruppen W-135 und Y einher. Die Antworten auf die Gruppen A und C nach einer bzw. zwei Dosen waren ähnlich (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Wenn bei einem Kleinkind ein besonderes Risiko für eine invasive Meningokokkenerkrankung aufgrund einer Exposition gegenüber den Gruppen W-135 und Y erwartet wird, kann nach einem Intervall von 2 Monaten die Verabreichung einer zweiten Dosis Nimenrix in Betracht gezogen werden. Zur Abnahme der Antikörpertiter gegen Gruppe A oder Gruppe C nach einer ersten Dosis Nimenrix bei Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten, siehe „Persistenz der bakteriziden Serum-Antikörpertiter“.

Persistenz der bakteriziden Serum-Antikörpertiter

Nach der Gabe von Nimenrix kommt es zu einer Abnahme der bakteriziden Serum-Antikörpertiter gegen Gruppe A unter Verwendung von hSBA (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz der Abnahme der hSBA-Antikörpertiter gegen Gruppe A ist nicht bekannt. Wenn jedoch für eine Person ein besonderes Risiko für eine Exposition gegenüber Gruppe A zu erwarten ist und eine Dosis Nimenrix vor mehr als ca. einem Jahr verabreicht wurde, kann die Gabe einer Auffrischimpfung in Betracht gezogen werden.

Es wurde eine Abnahme der Antikörpertiter über die Zeit für die Gruppen A, C, W-135 und Y beobachtet. Die klinische Relevanz der abnehmenden Antikörpertiter ist nicht bekannt. Bei Personen, die im Kleinkindalter geimpft wurden und weiterhin einem hohen Risiko für eine Meningokokkenerkrankung, verursacht durch die Gruppen A, C, W-135 oder Y, ausgesetzt sind, kann eine Auffrischimpfung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Auswirkung von Nimenrix auf Anti-Tetanus-Antikörperkonzentrationen

Obwohl nach einer Impfung mit Nimenrix ein Anstieg der Anti-Tetanus-Toxoid (TT)-Antikörperkonzentrationen beobachtet wurde, ersetzt Nimenrix nicht eine Immunisierung gegen Tetanus.

Die Verabreichung von Nimenrix im zweiten Lebensjahr gleichzeitig mit oder einen Monat vor einem Tetanus-Toxoid-haltigen Impfstoff beeinträchtigt weder die Immunantwort auf Tetanus-Toxoid noch wird die Sicherheit signifikant beeinflusst. Es liegen keine Daten bei Personen über 2 Jahren vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Säuglingen kann Nimenrix gleichzeitig mit kombinierten DTPa-HBV-IPV/Hib-Impfstoffen sowie 10-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen verabreicht werden.

Ab einem Alter von 1 Jahr kann Nimenrix gleichzeitig mit jedem der folgenden Impfstoffe verabreicht werden: Hepatitis A (HAV)- und Hepatitis B (HBV)-Impfstoffe, Masern-Mumps-Röteln (MMR)-Impfstoff, Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Impfstoff, 10-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff oder nicht-adjuvantierter saisonaler Influenzaimpfstoff.

Im zweiten Lebensjahr kann Nimenrix auch gleichzeitig mit kombinierten Diphtherie-Tetanus-azellulären Pertussis (DTPa)-Impfstoffen verabreicht werden, einschließlich kombinierten DTPa-Impfstoffen mit Hepatitis B, Poliovirus inaktiviert oder *Haemophilus influenzae* Typ b (HBV, IPV oder Hib), wie zum Beispiel einem DTPa-HBV-IPV/Hib-Impfstoff, und mit 13-valentem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff.

Bei Personen im Alter von 9 bis 25 Jahren kann Nimenrix gleichzeitig mit einem rekombinanten bivalenten Impfstoff gegen humane Papillomaviren des Typs 16 und 18 (HPV2) verabreicht werden.

Wann immer möglich sollten Nimenrix und ein TT-haltiger Impfstoff, wie zum Beispiel ein DTPa-HBV-IPV/Hib-Impfstoff, gleichzeitig verabreicht werden, oder Nimenrix sollte mindestens einen Monat vor dem TT-haltigen Impfstoff appliziert werden.

Einen Monat nach der gleichzeitigen Verabreichung eines 10-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes wurden niedrigere mittlere geometrische Antikörperkonzentrationen (GMCs) und Opsonophagozytose-Test (OPA)-Antikörper-GMTs für einen Pneumokokken-Serotyp (18C, konjugiert an Tetanus-Toxoid-Trägerprotein) beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Die gleichzeitige Verabreichung hatte keine Auswirkungen auf die Immunantworten auf die anderen neun Pneumokokken-Serotypen.

Einen Monat nach der gleichzeitigen Verabreichung mit einem adsorbierten Kombinationsimpfstoff aus Tetanus-Toxoid, Diphtherie-Toxoid (reduzierter Gehalt) und azellulärem Pertussis-Antigen (Tdap) bei Personen im Alter von 9 bis 25 Jahren wurden für jedes Pertussis-Antigen (Pertussis-Toxoid [PT], filamentöses Hämagglutinin [FHA] und Pertactin [PRN]) niedrigere GMCs beobachtet. Mehr als 98 % der Personen hatten Anti-PT-, FHA- oder PRN-Konzentrationen oberhalb des Schwellenwertes der Untersuchung. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Die gleichzeitige Verabreichung hatte keine Auswirkungen auf die Immunantworten auf Nimenrix oder die in Tdap enthaltenen Tetanus- oder Diphtherie-Antigene.

Falls Nimenrix gleichzeitig mit anderen injizierbaren Impfstoffen verabreicht wird, sollten die Impfstoffe immer in verschiedene Gliedmaßen injiziert werden.

Bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie wird möglicherweise keine ausreichende Immunantwort erzielt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nimenrix bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, embryonale/ fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Nimenrix sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist und die möglichen Vorteile die potentiellen Risiken für den Fötus überwiegen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nimenrix in die Muttermilch übergeht.

Nimenrix sollte während der Stillzeit nur verabreicht werden, wenn die möglichen Vorteile die potentiellen Risiken überwiegen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Einige der im Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können jedoch die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Das in der anschließenden Tabelle dargestellte Sicherheitsprofil von Nimenrix basiert auf den folgenden zwei klinischen Studien-Datensätzen:

- Einer gepoolten Analyse der Daten von 9.621 Personen, die eine Einzeldosis Nimenrix erhielten. Davon waren 3.079 Kleinkinder (12 bis 23 Monate), 909 Kinder zwischen 2 und 5 Jahren, 990 Kinder zwischen 6 und 10 Jahren, 2.317 Jugendliche (11 bis 17 Jahre) und 2.326 Erwachsene (18 bis 55 Jahre).
- Daten aus einer Studie an Säuglingen im Alter von 6 bis 12 Wochen zum Zeitpunkt der ersten Dosis (Studie MenACWY-TT-083). 1.052 Säuglinge erhielten mindestens eine Dosis einer Grundimmunisierung mit 2 oder 3 Dosen Nimenrix und 1.008 erhielten im Alter von etwa 12 Monaten eine Auffrischimpfung.

Die Sicherheitsdaten wurden auch in einer gesonderten Studie untersucht, in der 274 Personen im Alter von 56 Jahren und älter eine Einzeldosis Nimenrix erhielten.

Lokale und allgemeine Nebenwirkungen

In den Altersgruppen von 6 bis 12 Wochen sowie 12 bis 14 Monaten, die 2 Dosen Nimenrix im Abstand von 2 Monaten erhielten, waren die erste und zweite Dosis mit einer jeweils ähnlichen lokalen und systemischen Reaktogenität assoziiert.



Das lokale und allgemeine Nebenwirkungsprofil einer Auffrischimpfung mit Nimenrix, die Personen im Alter von 12 Monaten bis 30 Jahren nach der Grundimmunisierung mit Nimenrix oder anderen Konjugat- oder einfachen Polysaccharid-Meningokokken-Impfstoffen verabreicht wurde, war ähnlich dem lokalen und allgemeinen Nebenwirkungsprofil nach der Grundimmunisierung mit Nimenrix, mit Ausnahme gastrointestinaler Symptome (einschließlich Durchfall, Erbrechen und Übelkeit), die bei Personen ab dem Alter von 6 Jahren sehr häufig auftraten.

Tabellarische Liste von Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen ist in folgende Kategorien eingeteilt:

- Sehr häufig: (≥ 1/10)
- Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten: (< 1/10.000)

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in den Studien bei Personen im Alter von 6 Wochen bis 55 Jahren und während der Anwendung nach der Zulassung berichtet wurden. Die Nebenwirkungen bei Personen über 55 Jahren waren ähnlich denen, die bei jüngeren Erwachsenen beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Telefon: +49 6 10 37 70
Telefax: +49 61 03 77 12 34
Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Meningokokken-Impfstoffe, ATC-Code: J07AH08

Wirkmechanismus

Antikapsuläre Meningokokken-Antikörper schützen vor Meningokokken-erkrankungen

Tabelle 1: Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen nach Systemorgan-klasse

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig Gelegentlich	Reizbarkeit Schlaflosigkeit Schreien
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Gelegentlich	Schläfrigkeit Kopfschmerzen Hypästhesien Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall Erbrechen Übelkeit*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Pruritus Hautausschlag**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Gelegentlich	Myalgie Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber Schwellung an der Injektionsstelle Schmerzen an der Injektionsstelle Rötung an der Injektionsstelle Müdigkeit
	Häufig Gelegentlich	Hämatom an der Injektionsstelle* Unwohlsein Verhärtung an der Injektionsstelle Pruritus an der Injektionsstelle Wärme an der Injektionsstelle Schmerzunempfindlichkeit an der Injektionsstelle
	Nicht bekannt***	Ausgedehnte Schwellung der Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde, oft verbunden mit einem Erythem, manchmal unter Einbeziehung des angrenzenden Gelenks oder Schwellung der gesamten Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde.

* Übelkeit und Hämatom an der Injektionsstelle traten bei Säuglingen gelegentlich auf.

** Ausschlag trat bei Säuglingen häufig auf.

***Nebenwirkung nach der Zulassung bekannt geworden

durch Komplement-vermittelte bakterizide Aktivität. Nimenrix induziert die Produktion von bakteriziden Antikörpern gegen Kapsel-Polysaccharide von *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W-135 und Y, gemessen mit Testsystemen, bei denen entweder rSBA (rabbit serum bactericidal assay) oder hSBA verwendet wird.

Immunogenität bei Säuglingen

Es wurden zwei klinische Studien an Säuglingen durchgeführt: MenACWY-TT-083 und MenACWY-TT-087.

In der Studie MenACWY-TT-083 wurde die erste Dosis im Alter von 6 bis 12 Wochen verabreicht, die zweite Dosis im Abstand von 2 Monaten und die dritte (Auffrischdosis) im Alter von etwa 12 Monaten. Gleichzeitig wurden ein DTPa-HBV-IPV/Hib- und ein 10-valenter Pneumokokken-Impfstoff verabreicht. Nimenrix löste eine bakterizide Antikörperantwort gegen die vier Meningokokken-Gruppen aus, wobei die Antwort auf die Gruppe C hinsichtlich der Prozentwerte der rSBA-Titer ≥ 8 einen Monat nach der zweiten Dosis gegenüber derjenigen der zugelassenen MenC-CRM- und MenC-TT-Impfstoffe nicht unterlegen war. Siehe Tabelle 2.

Daten aus der Studie MenACWY-TT-083 stützen die Ausweitung der Daten zur Immunogenität und Dosierung auf Säuglinge im Alter von 12 Wochen bis unter 6 Monaten.

In der Studie MenACWY-TT-087 erhielten Säuglinge entweder eine Einzeldosis zur Grundimmunisierung im Alter von 6 Monaten, gefolgt von einer Auffrischdosis im Alter von 15–18 Monaten (zu beiden Impfzeitpunkten wurde gleichzeitig ein DTPa-IPV/Hib- und ein 10-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff verabreicht), oder drei Dosen zur Grundimmunisierung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten, gefolgt von einer Auffrischdosis im Alter von 15–18 Monaten. Die Verabreichung einer Einzeldosis zur Grundimmunisierung im Alter von 6 Monaten führte zu robusten rSBA-Antworten auf die Gruppen A, C, W-135 und Y, ermittelt anhand des Prozentsatzes von Studienteilnehmern, die rSBA-Titer ≥ 8 aufwiesen, und war mit dem Ansprechen nach der letzten Dosis einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen vergleichbar. Eine Auffrischdosis führte zu einer robusten in beiden Dosisgruppen vergleichbaren Antikörperantwort gegen alle vier Meningokokken-Gruppen.

Tabelle 2: Bakterizide Antikörperantworten (rSBA* und hSBA) bei Säuglingen nach zwei Dosen im Abstand von 2 Monaten und einer Auffrischdosis im Alter von 12 Monaten (Studie MenACWY-TT-083)**

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

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den primären ATP (gemäß Prüfplan)-Kohorten für Immunogenität durchgeführt.

* rSBA-Testung durchgeführt in Laboratorien von Public Health England (PHE) im Vereinigten Königreich

** hSBA in GSK-Laboratorien getestet

⁽¹⁾ Entnahme der Blutproben 21 bis 48 Tage nach der Impfung

Bakterizide Antikörperantworten bei Säuglingen im Alter von 6 Monaten, gemessen einen Monat nach einer Einzeldosis zur Grundimmunisierung, vor einer Auffrischdosis sowie einen Monat nach einer Auffrischdosis, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Es wurde auch die bakterizide Aktivität im Serum unter Verwendung von hSBA als sekundärem Endpunkt gemessen. Zwar wurden bei beiden Impfschemata ähnliche Antworten auf Gruppe A und C beobachtet, eine Einzeldosis zur Grundimmunisierung bei Säuglingen im Alter von 6 Monaten war jedoch mit einer niedrigeren hSBA-Antwort auf Gruppe W-135 und Y assoziiert, gemessen anhand des Prozentsatzes von Teilnehmern mit hSBA-Titern ≥ 8 (87,2 % [95 % KI: 74,3; 95,2] bzw. 92,3 % [95 % KI: 81,5; 97,9], im Vergleich zu drei Dosen zur Grundimmunisierung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten (100 % [95 % KI: 96,6; 100] bzw. 100 % [95 % KI: 97,1; 100], siehe Abschnitt 4.4). Nach einer Auffrischdosis waren die hSBA-Titer für alle vier Serogruppen zwischen den beiden Impfschemata vergleichbar.

Immunogenität bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten

In den klinischen Studien MenACWY-TT-039 und MenACWY-TT-040 löste eine Einzeldosis Nimenrix rSBA-Antworten gegen die vier Meningokokken-Gruppen aus, wobei die Antwort auf die Gruppe C hinsichtlich der Prozentwerte der rSBA-Titer ≥ 8 ver-

gleichbar mit derjenigen des zugelassenen MenC-CRM-Impfstoffes war (Tabelle 4).

In der Studie MenACWY-TT-039 wurde als sekundärer Endpunkt auch die bakterizide Aktivität im Serum, unter Verwendung von hSBA, gemessen (Tabelle 5).

In der Studie MenACWY-TT-104 wurde die Immunantwort nach einer oder zwei Dosen Nimenrix, verabreicht im Abstand von 2 Monaten, gemessen. Die Messung erfolgte einen Monat nach der letzten Impfung. Nimenrix löste eine bakterizide Antikörperantwort gegen alle vier Gruppen aus, die hinsichtlich der Prozentwerte der rSBA-Titer ≥ 8 und GMT nach einer Dosis bzw. zwei Dosen vergleichbar war (Tabelle 6).

In der Studie MenACWY-TT-104 wurde als sekundärer Endpunkt auch die bakterizide Aktivität im Serum unter Verwendung von hSBA gemessen. Nimenrix löste bakterizide Antikörperantworten gegen die Gruppen W-135 und Y aus, die hinsichtlich der Prozentwerte für hSBA-Titer ≥ 8 höher waren, wenn zwei Dosen im Vergleich zu einer gegeben wurden. Ähnliche Antworten in Bezug auf die Prozentwerte der hSBA-Titer ≥ 8 wurden für die Gruppen A und C beobachtet (Tabelle 7).

Die Persistenz der Immunantwort wurde anhand von rSBA und hSBA bis zu 5 Jahre bei Kindern untersucht, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-027 geimpft worden waren (Tabelle 8).

Immunogenität bei Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren

In der Studie MenACWY-TT-081 wurde für Nimenrix die Nicht-Unterlegenheit gegenüber einem anderen zugelassenen MenC-CRM-Impfstoff hinsichtlich der Immunantwort auf Gruppe C gezeigt [94,8 % (95 % KI: 91,4; 97,1) bzw. 95,7 % (95 % KI: 89,2; 98,8)]. Der GMT war in der Nimenrix-Gruppe [2.795 (95 % KI: 2.393; 3.263)] im Vergleich zum MenC-CRM-Impfstoff [5.292 (95 % KI: 3.815; 7.340)] niedriger.

In der Studie MenACWY-TT-038 wurde für Nimenrix die Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem zugelassenen ACWY-PS-Impfstoff hinsichtlich der Immunantwort auf die vier Serogruppen (A, C, W-135 und Y) gezeigt (siehe Tabelle 9).

Die Persistenz der Immunantwort wurde bei ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-081 geimpften Kindern untersucht (Tabelle 10).

Die Persistenz der Immunantwort wurde anhand von hSBA ein Jahr nach der Impfung von Kindern im Alter von 6 bis 10 Jahren untersucht, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-027 geimpft worden waren (Tabelle 11) (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität bei Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren und Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter

In zwei klinischen Studien, die mit Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren (Studie MenACWY-TT-036) und Erwachsenen im Alter



Tabelle 3: Bakterizide Antikörperantworten (rSBA* und hSBA) bei Säuglingen nach einer Dosis im Alter von 6 Monaten und nach einer Auffrischdosis im Alter von 15–18 Monaten (Studie MenACWY-TT-087)**

Meningo- kokken- Gruppe		rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nach Dosis 1 ⁽¹⁾	163	98,80 % (95,6; 99,9)	1.332,9 (1.035,2; 1.716,2)	59	98,30 % (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Vor Auffrischung	131	81,70 % (74; 87,9)	125,3 (84,4; 186,1)	71	66,20 % (54; 77)	21 (14; 32)
	Nach Auffrischung ⁽¹⁾	139	99,30 % (96,1; 100)	2.762,3 (2.310,3; 3.302,8)	83	100 % (95,7; 100)	1.416 (1.140; 1.758)
C	Nach Dosis 1 ⁽¹⁾	163	99,40 % (96,6; 100)	591,6 (482,3; 725,8)	66	100 % (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Vor Auffrischung	131	65,60 % (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,20 % (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Nach Auffrischung ⁽¹⁾	139	99,30 % (96,1; 100)	2.525,2 (2.102,1; 3.033,3)	92	100 % (96,1; 100)	13.360 (10.953; 16.296)
W	Nach Dosis 1 ⁽¹⁾	163	93,90 % (89; 97)	1.255,9 (917; 1.720)	47	87,20 % (74,3; 95,2)	137 (78; 238)
	Vor Auffrischung	131	77,90 % (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100 % (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Nach Auffrischung ⁽¹⁾	139	100 % (97,4; 100)	3.144,7 (2.636,9; 3.750,4)	59	100 % (93,9; 100)	9.016 (7.045; 11.537)
Y	Nach Dosis 1 ⁽¹⁾	163	98,80 % (95,6; 99,9)	1.469,9 (1.186,5; 1.821)	52	92,30 % (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Vor Auffrischung	131	88,50 % (81,8; 93,4)	106,4 (76,4; 148,1)	61	98,40 % (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Nach Auffrischung ⁽¹⁾	139	100 % (97,4; 100)	2.748,6 (2.301,4; 3.282,6)	69	100 % (94,8; 100)	5.978 (4.747; 7.528)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den primären ATP (gemäß Prüfplan)-Kohorten für Immunogenität durchgeführt.

* rSBA-Testung durchgeführt in Laboratorien von Public Health England (PHE) im Vereinigten Königreich

** hSBA getestet bei Neomed, Laval, Kanada

⁽¹⁾ Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Impfung

Tabelle 4: Bakterizide Antikörperantworten (rSBA*) bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten

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

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP-Kohorten für Immunogenität durchgeführt

⁽¹⁾ Entnahme der Blutproben 42 bis 56 Tage nach der Impfung

⁽²⁾ Entnahme der Blutproben 30 bis 42 Tage nach der Impfung

* in GSK-Laboratorien getestet

von 18 bis 55 Jahren (Studie MenACWY-TT-035) durchgeführt wurden, wurde entweder eine Dosis Nimenrix oder eine Dosis des ACWY-PS-Impfstoffes verabreicht.

Für Nimenrix wurde die immunologische Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem ACWY-PS-Impfstoff hinsichtlich der oben definierten Immunantwort (Tabelle 12) gezeigt.

Die Persistenz der Immunantwort bei Jugendlichen, die in der Studie MenACWY-TT-036 grundimmunisiert worden waren,

wurde bis zu 5 Jahre nach der Impfung untersucht (Tabelle 13).

Die Persistenz der Immunantwort wurde anhand von hSBA bis zu 5 Jahre nach der Impfung von Jugendlichen und Erwachsenen untersucht, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-052 geimpft worden waren (Tabelle 14) (siehe Abschnitt 4.4).

In einer weiteren Studie (MenACWY-TT-085) wurde eine Einzeldosis Nimenrix 194 libanesischen Erwachsenen im Alter von 56 Jahren und älter verabreicht (dazu

gehörten 133 Personen im Alter von 56 bis 65 Jahren und 61 Personen im Alter von über 65 Jahren). Der Anteil an Personen mit rSBA-Titern (in Laboratorien von GSK gemessen) von ≥ 128 lag vor der Impfung zwischen 45 % (Gruppe C) und 62 % (Gruppe Y). Insgesamt lag einen Monat nach der Impfung der Anteil an Geimpften mit rSBA-Titern von ≥ 128 zwischen 93 % (Gruppe C) und 97 % (Gruppe Y). In der Altersgruppe der über 65-Jährigen lag einen Monat nach der Impfung der Anteil

Tabelle 5: Bakterizide Antikörperantworten (hSBA*) bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten

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

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP-Kohorten für Immunogenität durchgeführt.

⁽¹⁾ Entnahme der Blutproben 42 bis 56 Tage nach der Impfung

* in GSK-Laboratorien getestet

an Geimpften mit rSBA-Titern ≥ 128 zwischen 90 % (Gruppe A) und 97 % (Gruppe Y).

Antwort auf eine Auffrischimpfung bei Probanden, die zuvor mit einem Meningokokken-Konjugatimpfstoff gegen *Neisseria meningitidis* geimpft worden waren

Die Auffrischimpfung mit Nimenrix bei Personen, die zuvor eine Grundimmunisierung mit einem monovalenten (MenC-CRM) oder einem quadrivalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff (MenACWY-TT) erhalten hatten, wurde bei Personen ab einem Alter von 12 Monaten, die eine Auffrischimpfung

erhielten, untersucht. Es wurde jeweils ein robustes Immungedächtnis in Bezug auf das/die Antigen(e) beobachtet, die im zur Grundimmunisierung verwendeten Impfstoff enthalten waren.

Antwort auf Nimenrix bei Probanden, die zuvor mit einem einfachen Polysaccharid-Impfstoff gegen *Neisseria meningitidis* geimpft worden waren

In der bei Probanden im Alter von 4,5 bis 34 Jahren durchgeführten Studie MenACWY-TT-021 wurde die Immunogenität einer Impfung mit Nimenrix, die zwischen

30 und 42 Monaten nach der Impfung mit einem ACWY-PS-Impfstoff vorgenommen wurde, mit der Immunogenität von Probanden im gleichen Alter verglichen, die in den vergangenen zehn Jahren keinen Meningokokken-Impfstoff erhalten haben. Bei allen Probanden wurde, unabhängig vom Meningokokken-Impfstoffstatus, eine Immunantwort (rSBA-Titer ≥ 8) auf alle Gruppen (A, C, W-135, Y) beobachtet. Bei Personen, die 30–42 Monate vor Nimenrix eine Dosis des ACWY-PS-Impfstoffes erhalten hatten, waren die rSBA-GMTs signifikant niedriger, jedoch erreichten 100 % der Personen rSBA-Titer ≥ 8 für alle 4 Meningokokken-Gruppen (A, C, W-135, Y) (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder (2 bis 17 Jahre) mit anatomischer oder funktioneller Asplenie

In der Studie MenACWY-TT-084 wurden die Immunantworten von 43 Probanden mit anatomischer oder funktioneller Asplenie im Alter von 2 bis 17 Jahren nach zwei Dosen Nimenrix, verabreicht im Abstand von 2 Monaten, mit denen von 43 Probanden im gleichen Alter mit normaler Milzfunktion verglichen. Einen Monat nach der ersten Impfdosis und einen Monat nach der zweiten Impfdosis erreichte ein etwa gleichgroßer Anteil der Probanden rSBA-Titer ≥ 1:8 und ≥ 1:128 und hSBA-Titer ≥ 1:4 und ≥ 1:8.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

Tabelle 6: Bakterizide Antikörperantworten (rSBA*) bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 14 Monaten

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Zeitpunkt	Studie MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix 1 Dosis	Nach Dosis 1	180	97,8 % (94,4; 99,4)	1.437 (1.118; 1.847)
	Nimenrix 2 Dosen	Nach Dosis 1	158	96,8 % (92,8; 99,0)	1.275 (970; 1.675)
		Nach Dosis 2	150	98,0 % (94,3; 99,6)	1.176 (922; 1.501)
C	Nimenrix 1 Dosis	Nach Dosis 1	179	95,0 % (90,7; 97,7)	452 (346; 592)
	Nimenrix 2 Dosen	Nach Dosis 1	157	95,5 % (91,0; 98,2)	369 (281; 485)
		Nach Dosis 2	150	98,7 % (95,3; 99,8)	639 (522; 783)
W-135	Nimenrix 1 Dosis	Nach Dosis 1	180	95,0 % (90,8; 97,7)	2.120 (1.601; 2.808)
	Nimenrix 2 Dosen	Nach Dosis 1	158	94,9 % (90,3; 97,8)	2.030 (1.511; 2.728)
		Nach Dosis 2	150	100 % (97,6; 100)	3.533 (2.914; 4.283)
Y	Nimenrix 1 Dosis	Nach Dosis 1	180	92,8 % (88,0; 96,1)	952 (705; 1.285)
	Nimenrix 2 Dosen	Nach Dosis 1	157	93,6 % (88,6; 96,9)	933 (692; 1.258)
		Nach Dosis 2	150	99,3 % (96,3; 100)	1.134 (944; 1.360)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP (gemäß Prüfplan)-Kohorten für Immunogenität durchgeführt.

⁽¹⁾ Entnahme der Blutproben 21 bis 48 Tage nach der Impfung

* in Public Health England-Laboratorien getestet

Tabelle 7: Bakterizide Antikörperantworten (hSBA*) bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 14 Monaten

Meningo- kokken- Gruppe	Impfstoffgruppe	Zeitpunkt	Studie MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix 1 Dosis	Nach Dosis 1	74	95,9 % (88,6; 99,2)	118 (87; 160)
	Nimenrix 2 Dosen	Nach Dosis 1	66	97,0 % (89,5; 99,6)	133 (98; 180)
		Nach Dosis 2	66	97,0 % (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
C	Nimenrix 1 Dosis	Nach Dosis 1	78	98,7 % (93,1; 100)	152 (105; 220)
	Nimenrix 2 Dosen	Nach Dosis 1	70	95,7 % (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Nach Dosis 2	69	100 % (94,8; 100)	1.753 (1.278; 2.404)
W-135	Nimenrix 1 Dosis	Nach Dosis 1	72	62,5 % (50,3; 73,6)	27 (16; 47)
	Nimenrix 2 Dosen	Nach Dosis 1	61	68,9 % (55,7; 80,1)	26 (16; 43)
		Nach Dosis 2	70	97,1 % (90,1; 99,7)	757 (550; 1.041)
Y	Nimenrix 1 Dosis	Nach Dosis 1	71	67,6 % (55,5; 78,20)	41 (24; 71)
	Nimenrix 2 Dosen	Nach Dosis 1	56	64,3 % (50,4; 76,6)	32 (18; 58)
		Nach Dosis 2	64	95,3 % (86,9; 99,0)	513 (339; 775)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP (gemäß Prüfplan)-Kohorten für Immunogenität durchgeführt.

⁽¹⁾ Entnahme der Blutproben 21 bis 48 Tage nach der Impfung

* in GSK-Laboratorien getestet

Tabelle 8: 5-Jahres-Persistenzdaten bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten zum Zeitpunkt der Impfung (Studie MenACWY-TT-032, Verlängerung der Studie 027)

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

Die Persistenz der Immunogenität wurde in der ATP-Kohorte in Jahr 5 analysiert. Eine Verzerrung der Auswahl insbesondere aufgrund einer erneuten Impfung von Probanden mit Gruppe C-rSBA-Titer < 8 und ihres Ausschlusses von späteren Zeitpunkten kann zu einer Überschätzung der Titer geführt haben.

* rSBA-Testung durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich

** in GSK-Laboratorien getestet

Tabelle 9: Bakterizide Antikörperantworten (rSBA*) auf Nimenrix und auf den ACWY-PS-Impfstoff bei Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren einen Monat nach der Impfung (Studie MenACWY-TT-038)

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

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der ATP-Kohorte für Immunogenität durchgeführt.

Immunantwort definiert als Anteil an Probanden mit:

- rSBA-Titer ≥ 32 für zu Beginn seronegative Probanden (d.h. rSBA-Titer < 8 vor der Impfung)
- mindestens 4-fachem Anstieg der rSBA-Titer nach der Impfung im Vergleich zu vor der Impfung für zu Beginn seropositive Probanden (d.h. rSBA-Titer ≥ 8 vor der Impfung)

* in GSK-Laboratorien getestet

Tabelle 10: 44-Monats-Persistenzdaten bei Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren zum Zeitpunkt der Impfung (Studie MenACWY-TT-088, Verlängerung der Studie 081)

Meningo- kokken- Gruppe	Impfstoff- gruppe	Zeitpunkt (Monat)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
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 vaccine	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)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der für jeden Zeitpunkt angepassten ATP-Kohorte für Persistenz durchgeführt.

* rSBA-Testung durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich

** in GSK-Laboratorien getestet

Tabelle 11: Daten 1 Monat nach der Impfung und 1-Jahres-Persistenzdaten (hSBA*) bei Kindern im Alter von 6 bis 10 Jahren

Meningo- kokken- Gruppe	Impfstoffgruppe	1 Monat nach Impfung (Studie MenACWY-TT-027)			1-Jahres-Persistenz (Studie MenACWY-TT-028)		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	105	80,0 % (71,1; 87,2)	53,4 (37,3; 76,2)	104	16,3 % (9,8; 24,9)	3,5 (2,7; 4,4)
	ACWY-PS	35	25,7 % (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)	35	5,7 % (0,7; 19,2)	2,5 (1,9; 3,3)
C	Nimenrix	101	89,1 % (81,3; 94,4)	156 (99,3; 244)	105	95,2 % (89,2; 98,4)	129 (95,4; 176)
	ACWY-PS	38	39,5 % (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)	31	32,3 % (16,7; 51,4)	7,7 (3,5; 17,3)

Fortsetzung Tabelle 11 auf Seite 9



Fortsetzung Tabelle 11

Meningo- kokken- Gruppe	Impfstoffgruppe	1 Monat nach Impfung (Studie MenACWY-TT-027)			1-Jahres-Persistenz (Studie MenACWY-TT-028)		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
W-135	Nimenrix	103	95,1 % (89,0; 98,4)	133 (99,9; 178)	103	100 % (96,5; 100)	257 (218; 302)
	ACWY-PS	35	34,3 % (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)	31	12,9 % (3,6; 29,8)	3,4 (2,0; 5,8)
Y	Nimenrix	89	83,1 % (73,7; 90,2)	95,1 (62,4; 145)	106	99,1 % (94,9; 100)	265 (213; 330)
	ACWY-PS	32	43,8 % (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)	36	33,3 % (18,6; 51,0)	9,3 (4,3; 19,9)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der ATP-Kohorte für Persistenz durchgeführt.

* in GSK-Laboratorien getestet

Tabelle 12: Bakterizide Antikörperantworten (rSBA*) auf Nimenrix und auf den ACWY-PS-Impfstoff bei Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren und Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter einen Monat nach der Impfung

Studie (Altersgruppe)	Meningo- kokken- Gruppe	Nimenrix			ACWY-PS-Impfstoff		
		N	Immunantwort (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	Immunantwort (95 % KI)	GMT (95 % KI)
Studie MenACWY-TT-036 (11 – 17 Jahre)	A	553	85,4 % (82,1; 88,2)	5.928 (5.557; 6.324)	191	77,5 % (70,9; 83,2)	2.947 (2.612; 3.326)
	C	642	97,4 % (95,8; 98,5)	13.110 (11.939; 14.395)	211	96,7 % (93,3; 98,7)	8.222 (6.807; 9.930)
	W-135	639	96,4 % (94,6; 97,7)	8.247 (7.639; 8.903)	216	87,5 % (82,3; 91,6)	2.633 (2.299; 3.014)
	Y	657	93,8 % (91,6; 95,5)	14.086 (13.168; 15.069)	219	78,5 % (72,5; 83,8)	5.066 (4.463; 5.751)
Studie MenACWY-TT-035 (18 – 55 Jahre)	A	743	80,1 % (77,0; 82,9)	3.625 (3.372; 3.897)	252	69,8 % (63,8; 75,4)	2.127 (1.909; 2.370)
	C	849	91,5 % (89,4; 93,3)	8.866 (8.011; 9.812)	288	92,0 % (88,3; 94,9)	7.371 (6.297; 8.628)
	W-135	860	90,2 % (88,1; 92,1)	5.136 (4.699; 5.614)	283	85,5 % (80,9; 89,4)	2.461 (2.081; 2.911)
	Y	862	87,0 % (84,6; 89,2)	7.711 (7.100; 8.374)	288	78,8 % (73,6; 83,4)	4.314 (3.782; 4.921)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP-Kohorten für Immunogenität durchgeführt.

* in GSK-Laboratorien getestet

Tabelle 13: 5-Jahres-Persistenzdaten (rSBA*) bei Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren zum Zeitpunkt der Impfung

Meningo- kokken- Gruppe	Zeitpunkt (Jahr)	Nimenrix			ACWY-PS-Impfstoff		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	3	449	92,9 % (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7 % (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	5	236	97,5 % (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0 (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
C	3	449	91,1 % (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0 % (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	5	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1 (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
W-135	3	449	82,0 % (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0 % (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	5	236	86,0 % (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9 (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
Y	3	449	93,1 % (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0 % (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	5	236	96,6 % (93,4; 98,5)	1.000 (824; 1.214)	86	66,3 (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der für jeden Zeitpunkt angepassten ATP-Kohorte für Persistenz durchgeführt.

* rSBA-Testung durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich.

Tabelle 14: Daten 1 Monat nach der Impfung (Studie MenACWY-TT-052) und 5-Jahres-Persistenzdaten (hSBA*, Studie MenACWY-TT-059) bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 11 bis 25 Jahren

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

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der für jeden Zeitpunkt angepassten ATP-Kohorte für Persistenz durchgeführt.

* in GSK-Laboratorien getestet

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur lokalen Verträglichkeit, akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Entwicklungs-/ Reproduktionstoxizität und Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Saccharose
Trometamol

Lösungsmittel:

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach Rekonstitution:

Nach der Rekonstitution sollte der Impfstoff sofort verwendet werden. Obwohl eine verzögerte Verwendung nicht empfohlen wird, konnte für den gelösten Impfstoff eine Stabilität für 8 Stunden bei 30°C gezeigt werden. Nach Ablauf dieser 8 Stunden darf der

rekonstituierte Impfstoff nicht mehr verabreicht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Butylgummi) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze mit einem Stopfen (Butylgummi).

Packungsgrößen zu 1 und 10 mit oder ohne Nadeln/ Kanülen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

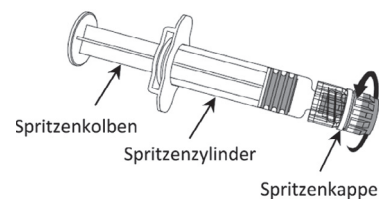
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anleitung für die Rekonstitution des Impfstoffes mit dem Lösungsmittel in einer Fertigspritze

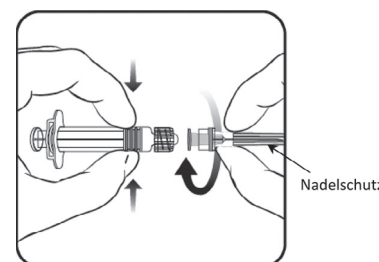
Nimenrix wird rekonstituiert, indem man der Durchstechflasche mit dem darin enthaltenen Pulver den gesamten Inhalt der Fertigspritze zusetzt.

Um die Nadel an der Spritze zu befestigen, siehe bitte untenstehendes Bild. Die mit Nimenrix zur Verfügung gestellte Spritze kann sich jedoch etwas von der im Bild beschriebenen Spritze unterscheiden (ohne Schraubgewinde). In diesem Fall sollte die Nadel ohne Verschrauben befestigt werden.

1. Halten Sie den Spritzenzylinder in einer Hand (vermeiden Sie, die Spritze am Kolben zu halten), drehen Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab.



2. Um die Nadel an der Spritze anzubringen, drehen Sie die Nadel im Uhrzeigersinn in die Spritze bis sie fest sitzt (siehe Bild).



3. Entfernen Sie den Nadelschutz, der gelegentlich ein wenig fest sitzen kann.
4. Geben Sie das Lösungsmittel zu dem Pulver. Die Mischung ist gründlich zu schütteln bis das Pulver vollständig gelöst ist.

Der rekonstituierte Impfstoff ist eine klare, farblose Lösung.

Der rekonstituierte Impfstoff ist vor der Verabreichung per Augenschein auf Fremdpartikel und/ oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Nach der Rekonstitution sollte der Impfstoff sofort verwendet werden.

Zur Verabreichung des Impfstoffes sollte eine neue Nadel/ Kanüle verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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



9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. April 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Februar 2017

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

VERKAUFSGREANZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel (ohne Nadel) **[N 1]**
10 Durchstechflaschen mit Pulver und 10 Fertigspritzen mit Lösungsmittel (ohne Nadeln)

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel (mit 2 Nadeln)

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt