ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nimenrix polvo y disolvente para solución inyectable en jeringa precargada
Vacuna conjugada frente a meningococo de los grupos A, C, W-135 e Y

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo A[1]	5 microgramos
Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo C[1]	5 microgramos
Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo W-135[1]	5 microgramos
Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo Y[1]	5 microgramos
[1]conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora	44 microgramos

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.
El polvo o pasta es de color blanco.
El disolvente es transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Nimenrix está indicado para la inmunización activa de personas a partir de 6 semanas de edad frente a enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Nimenrix debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Primovacunación
Lactantes desde las 6 semanas y menos de 6 meses de edad: se deben administrar dos dosis, cada una de 0,5 ml, con un intervalo de 2 meses entre dosis.

Lactantes desde los 6 meses de edad, niños, adolescentes y adultos: se debe administrar una única dosis de 0,5 ml.
Se puede considerar apropiada una dosis primaria adicional de Nimenrix para algunas personas (ver sección 4.4).

Dosis de refuerzo
Los datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo tras la vacunación con Nimenrix están disponibles hasta 10 años tras la vacunación (ver secciones 4.4 y 5.1).

Después de completar el ciclo primario de vacunación en lactantes entre 6 semanas y menos de 12 meses de edad, se debe administrar una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad con un intervalo

de al menos 2 meses después de la última vacunación con Nimenrix (ver sección 5.1).

En personas de 12 meses de edad y mayores vacunadas previamente, Nimenrix puede ser administrada como dosis de refuerzo si han recibido vacunación primaria con una vacuna antimeningocócica conjugada o polisacárida simple (ver secciones 4.4 y 5.1).

Forma de administración

La inmunización debe realizarse únicamente mediante una inyección intramuscular.

En lactantes, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo. En personas de más de 1 año de edad, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo o el músculo deltoides (ver secciones 4.4 y 4.5).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Nimenrix no debe administrarse por vía intravascular, intradérmica o subcutánea bajo ninguna circunstancia.

Antes de la vacunación, se considera una buena práctica clínica realizar una revisión de la historia clínica (en particular respecto a las vacunaciones anteriores y a la posible aparición de reacciones adversas) y una exploración física.

Se debe disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Enfermedad concomitante

Se debe posponer la administración de Nimenrix en sujetos que padezcan enfermedades febriles agudas graves. Una infección leve, como un resfriado, no debería retrasar la vacunación.

Síncope

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

Nimenrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia u otros trastornos de la coagulación, ya que puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular en estos sujetos.

Inmunodeficiencia

Cabe la posibilidad de que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o que padecen una inmunodeficiencia no se genere una respuesta inmune protectora.

Personas con deficiencias congénitas en el complemento (por ejemplo, deficiencias en C5 o C3) y personas que estén recibiendo tratamientos que inhiban la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y, incluso si desarrollan anticuerpos tras la vacunación con Nimenrix.

Protección frente a la enfermedad meningocócica

Nimenrix únicamente confiere protección frente a *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y. La vacuna no protege frente a *Neisseria meningitidis* de otros grupos.

Puede que no se genere una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Efecto de la vacunación previa con la vacuna antimeningocócica polisacarídica no conjugada
Los sujetos vacunados con Nimenrix entre 30 y 42 meses después de haber recibido una vacuna antimeningocócica polisacarídica no conjugada, tuvieron unos Títulos Medios Geométricos (GMT en inglés), determinada mediante el test de actividad bactericida en suero con complemento de conejo (ABSc), inferior a la de los sujetos que no habían sido vacunados con ninguna vacuna antimeningocócica en los 10 años anteriores (ver sección 5.1). Se desconoce la relevancia clínica de este resultado.

Efecto de la vacunación previa con vacuna que contenga toxoide tetánico
Se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o simultánea con una vacuna que contenía los toxoides diftérico y tetánico, pertussis acelular, poliovirus inactivados (1, 2 y 3), antígeno de superficie de la hepatitis B y polirribosil-ribitol-fosfato de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con el toxoide tetánico (DTPa-VHB-IPV/Hib) durante el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib dio lugar a GMTs de ABSc inferiores, frente a los grupos A, C y W-135 en comparación con la administración conjunta (ver sección 4.5). Se desconoce la relevancia clínica de este resultado.

Respuesta inmune en lactantes de 6 meses a menos de 12 meses
En el test de la actividad bactericida en suero con complemento humano (ABSh), una única dosis administrada a los 6 meses de edad se asoció con títulos inferiores frente a los serogrupos W-135 e Y en comparación con tres dosis administradas a los 2, 4 y 6 meses (ver sección 5.1). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. En los lactantes desde los 6 meses y menos de 12 meses con riesgo aumentado de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los serogrupos W-135 y/o Y, se podría considerar la administración de una segunda dosis primaria de Nimenrix tras un intervalo de 2 meses.

Respuesta inmune en niños de 12-14 meses
Los niños de 12-14 meses presentaron títulos de ABSc similares frente a los grupos A, C, W-135 e Y un mes después de una dosis de Nimenrix o un mes después de dos dosis de Nimenrix administradas con un intervalo de dos meses.

En el test de ABSh, una única dosis se relacionó con títulos inferiores frente a los grupos W-135 e Y en comparación con dos dosis de Nimenrix administradas con un intervalo de dos meses. Se observaron respuestas similares frente a los grupos A y C después de una o dos dosis (ver sección 5.1). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Se puede considerar la administración de una segunda dosis de Nimenrix, tras un intervalo de dos meses a niños que tengan un riesgo aumentado de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 y/o Y. Respecto a la

disminución de anticuerpos frente al grupo A o grupo C tras la primera dosis de Nimenrix en niños de 12-23 meses, ver el apartado "Persistencia de los títulos de anticuerpos bactericidas séricos".

Persistencia de los títulos de anticuerpos bactericidas séricos

Tras la administración de Nimenrix se produce una disminución de los títulos de anticuerpos bactericidas séricos frente al grupo A cuando se utilizaba ABSh (ver sección 5.1). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo a sujetos que tengan un riesgo aumentado de exposición al grupo A y que previamente hayan recibido una dosis de Nimenrix hace aproximadamente más de un año.

Se ha observado una disminución en los títulos de anticuerpos con el paso del tiempo para los grupos A, C, W-135 e Y. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Se puede considerar una dosis de refuerzo en sujetos vacunados entre los 12-23 meses que permanezcan en elevado riesgo de exposición a la enfermedad meningocócica producida por los grupos A, C, W-135 o Y (ver sección 5.1).

Efecto de Nimenrix sobre las concentraciones de anticuerpos antitetánicos

A pesar de que se observó un incremento de la concentración de anticuerpos anti-toxoide tetánico (TT) tras la vacunación con Nimenrix, Nimenrix no es un sustituto de la inmunización antitetánica.

La administración de Nimenrix al mismo tiempo o un mes antes que una vacuna que contiene TT durante el segundo año de vida no perjudica la respuesta a TT o afecta su seguridad de forma significativa. No se dispone de datos más allá de los 2 años de edad.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis: esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En lactantes, Nimenrix se puede administrar simultáneamente con las vacunas combinadas DTPa-VHB-IPV/Hib y con la vacuna conjugada antineumocócica 10-valente.

A partir de 1 año de edad o más, Nimenrix se puede administrar simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas de la hepatitis A (VHA) y de la hepatitis B (VHB), vacuna de sarampión, rubeola y parotiditis (SRP, triple vírica), vacuna sarampión, rubeola, parotiditis y varicela (SRPV), vacuna conjugada antineumocócica 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

En el segundo año de vida, Nimenrix también se puede administrar simultáneamente con las vacunas combinadas de difteria, tétanos y pertussis acelular (DTPa), incluyendo combinaciones de vacunas DTPa con hepatitis B, polio inactivada o *Haemophilus influenzae* tipo b (VHB, IPV o Hib) tales como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib y la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente.

En personas de entre 9 y 25 años, Nimenrix se puede administrar simultáneamente con la vacuna recombinante bivalente [tipos 16 y 18] del virus del papiloma humano (VPH2).

Siempre que sea posible, Nimenrix y una vacuna que contenga TT, como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib, se debe administrar simultáneamente o Nimenrix se debe administrar al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración simultánea con una vacuna conjugada antineumocócica 10-valente, se observaron Concentraciones Medias Geométricas de anticuerpos (GMCs) y GMTs del ensayo de anticuerpos opsonofagocíticos (OPA) menores para un serotipo neumocócico (18C

conjugado con toxoide tetánico como proteína trasportadora). Se desconoce la relevancia clínica de este resultado. La administración simultánea no tuvo efecto sobre las respuestas inmunes contra ninguno de los otros nueve serotipos neumocócicos.

Un mes después de la administración simultánea con una vacuna combinada adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y pertussis acelular (Tdpa) en sujetos de entre 9 y 25 años, se observaron GMCs menores de cada antígeno pertúsico (toxoide pertúsico [TP], hemaglutinina filamentosa [HAF] y pertactina [PRN]). Más del 98% de los sujetos presentaron concentraciones de anti-TP, HAF o PRN por encima de los umbrales de corte del ensayo. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados. La administración simultánea no tuvo ningún efecto sobre las respuestas inmunes de Nimenrix o los antígenos del tétanos o la difteria incluidos en la vacuna Tdpa.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deberán administrarse en distintos lugares de inyección.

Es posible que en pacientes que reciben terapia inmunosupresora, no se genere una respuesta adecuada.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La experiencia respecto al uso de Nimenrix en mujeres embarazadas es limitada.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Nimenrix sólo debe administrarse durante el embarazo cuando sea claramente necesario y los posibles beneficios superen los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Nimenrix se excreta en la leche materna.

Nimenrix sólo debe administrarse durante la lactancia cuando los posibles beneficios superen los riesgos potenciales.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales, directos o indirectos, sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos de Nimenrix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 “Reacciones adversas” pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Nimenrix, incluida en la tabla a continuación, se basa en el conjunto de datos de dos ensayos clínicos como sigue:

- Un análisis agrupado de datos de 9.621 sujetos a los que se les administró una única dosis de Nimenrix. Este total incluyó 3.079 niños (de 12 meses a 23 meses), 909 niños entre 2 y 5 años,

990 niños entre 6 y 10 años, 2.317 adolescentes (entre 11 y 17 años) y 2.326 adultos (entre 18 y 55 años).

- Datos de un estudio en lactantes de 6 a 12 semanas de edad en el momento de la primera dosis (ensayo MenACWY-TT-083), en el que 1.052 sujetos recibieron al menos una dosis de una serie primaria de 2 o 3 dosis de Nimenrix y 1.008 recibieron una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad aproximadamente.

Los datos de seguridad también se han evaluado en un estudio independiente, en el que se administró una única dosis de Nimenrix a 274 personas de 56 años de edad y mayores.

Reacciones adversas locales y generales
En los grupos de edad de 6-12 semanas y 12-14 meses que recibieron 2 dosis de Nimenrix administradas con un intervalo de dos meses, la primera y segunda dosis se relacionaron con una reactogenicidad local y sistémica similar.

El perfil de reacciones adversas locales y generales de una dosis de refuerzo de Nimenrix administrada a sujetos de 12 meses a 30 años de edad después de la primovacunación con Nimenrix u otras vacunas meningocócicas polisacarídicas conjugadas o no conjugadas, fue similar al perfil de reacciones adversas locales y generales observado después de la primovacunación con Nimenrix, excepto en los síntomas gastrointestinales (incluida la diarrea, los vómitos y las náuseas), que fueron muy frecuentes entre los sujetos de 6 años de edad y mayores.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas se listan de acuerdo con la siguiente categoría de frecuencias:

Muy frecuentes: (≥1/10)
Frecuentes: (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes: (≥1/1.000 a <1/100)
Raras: (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras: (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas notificadas en los ensayos en sujetos de edades comprendidas entre las 6 semanas y los 55 años de edad y la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas notificadas en personas mayores de 55 años fueron similares a las observadas en adultos jóvenes.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida***	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad***
	Frecuencia no conocida	Anafilaxia***
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad
	Poco frecuentes	Insomnio Llanto incontenible
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Adormecimiento Cefalea
	Poco frecuentes	Hipoestesia Mareo
	Raras	Convulsión febril

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea Vómitos Náuseas*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Prurito Urticaria Erupción**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Mialgia Dolor en la extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre Inflamación en el lugar de inyección Dolor en el lugar de inyección Enrojecimiento en el lugar de inyección Fatiga
	Frecuentes	Hematoma en el lugar de inyección*
	Poco frecuentes	Malestar general Induración en el lugar de inyección Prurito en el lugar de inyección Calor en el lugar de inyección Anestesia en el lugar de inyección
	Frecuencia no conocida***	Hinchazón extensa de la extremidad en el lugar de inyección, frecuentemente asociado con eritema, algunas veces afectando a la articulación adyacente o hinchazón en toda la extremidad donde se administra la vacuna

* Las náuseas y los hematomas en el lugar de inyección se presentaron con poca frecuencia en lactantes.
** Las erupciones se presentaron con frecuencia en lactantes.
*** RAM identificadas durante la experiencia poscomercialización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas meningocócicas, código ATC: J07AH08

Mecanismo de acción

Los anticuerpos meningocócicos anticapsulares protegen frente a la enfermedad meningocócica a través de la actividad bactericida mediada por el complemento. Nimenrix induce la producción de anticuerpos bactericidas frente a polisacáridos capsulares de los grupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*, que se determina mediante ensayos que utilizan ABSc o ABSh.

Inmunogenicidad en lactantes

En el estudio MenACWY-TT-083, la primera dosis se administró a las 6-12 semanas de edad, la segunda después de un intervalo de 2 meses y la tercera dosis (de refuerzo) se administró a los 12 meses de edad aproximadamente. La vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib y una vacuna antineumocócica 10-valente se administraron simultáneamente. Nimenrix indujo títulos de ABSc y ABSh frente a los cuatro grupos meningocócicos como se muestra en la Tabla 2. La respuesta frente al grupo C no fue inferior a la inducida por las vacunas autorizadas MenC-CRM y MenC-TT, en términos de porcentajes con títulos de ABSc ≥ 8 después de 1 mes de la segunda dosis.

Los datos de este estudio corroboran la extrapolación de los datos de inmunogenicidad y la posología a lactantes de 12 semanas a menos de 6 meses de edad.

Tabla 2: Títulos de ABSc y ABSh después de dos dosis de Nimenrix (o MenC-CRM o MenC-TT) administradas con 2 meses de diferencia y la primera dosis administrada a lactantes de 6-12 meses de edad seguida de una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad (estudio MenACWY-TT-083)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	Tras dosis 2[1]	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Tras dosis de refuerzo[1]	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4;100)	1007 (836;1214)
C	Nimenrix	Tras dosis 2[1]	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		Tras dosis de refuerzo [1]	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	Vacuna MenC-CRM	Tras dosis 2[1]	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Tras dosis de refuerzo[1]	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	Vacuna MenC-TT	Tras dosis 2[1]	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Tras dosis de refuerzo[1]	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	Nimenrix	Tras dosis 2[1]	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Tras dosis de refuerzo[1]	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)
Y	Nimenrix	Tras dosis 2[1]	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Tras dosis de refuerzo[1]	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte principal por protocolo (PP).
*análisis de ABSc realizado en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido
**análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK
[1] muestras de sangre tomadas entre 21 y 48 días después de la vacunación

En el estudio MenACWY-TT-087, los lactantes recibieron una única dosis primaria a los 6 meses, seguida de una dosis de refuerzo a los 15-18 meses (la vacuna DTPa-VPI/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente se administraron simultáneamente en ambos puntos temporales de vacunación) o tres dosis primarias a los 2, 4 y 6 meses seguidas de una dosis de refuerzo a los 15-18 meses. Una única dosis primaria administrada a los 6 meses de edad indujo títulos de ABSc robustos frente a los cuatro grupos meningocócicos, determinados por el porcentaje de personas con títulos de ABSc ≥8, que fueron comparables a las respuestas después de la última dosis de una serie primaria de tres dosis. Una dosis de refuerzo indujo respuestas robustas, comparables entre los dos grupos de administración, frente a los cuatro grupos de meningococo. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Títulos de ABSc y ABSh después de una única dosis de Nimenrix en lactantes a los 6 meses de edad y antes y después de la dosis de refuerzo a los 15-18 meses de edad (estudio MenACWY-TT-087)

Grupo meningocócico	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Tras dosis 1[(1)]	163	98,8% (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Antes de dosis de refuerzo	131	81,7% (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2% (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	Tras dosis de refuerzo[(1)]	139	99,3% (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100% (95,7; 100)	1.416 (1.140; 1.758)
C	Tras dosis 1[(1)]	163	99,4% (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100% (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Antes de dosis de refuerzo	131	65,6% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Tras dosis de refuerzo[(1)]	139	99,3% (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W	Tras dosis 1[(1)]	163	93,9% (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2% (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Antes de dosis de refuerzo	131	77,9% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Tras dosis de refuerzo[(1)]	139	100% (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Tras dosis 1[(1)]	163	98,8% (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Antes de dosis de refuerzo	131	88,5% (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Tras dosis de refuerzo[(1)]	139	100% (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte principal por protocolo (PP).
*análisis de ABSc realizado en los laboratorios del "Public Health England" (PHE) en Reino Unido
**análisis de ABSh realizado en Neomed en Canadá
[(1)] muestras de sangre tomadas 1 mes tras la vacunación

La determinación de los títulos de ABSh fue una variable secundaria en el estudio MenACWY-TT-087. Aunque se observaron respuestas similares frente a los grupos A y C con ambos programas de administración, una única dosis primaria en lactantes a los 6 meses se relacionó con títulos de ABSh inferiores frente a los grupos W-135 e Y, según el porcentaje de personas con títulos de ABSh ≥8 (87,2% [IC 95%: 74,3; 95,2] y 92,3% [IC 95%: 81,5; 97,9], respectivamente) en comparación con tres dosis primarias a los 2, 4 y 6 meses de edad (100% [IC 95%: 96,6; 100] y 100% [IC 95%: 97,1; 100], respectivamente) (ver sección 4.4). Después de una dosis de refuerzo, los títulos de ABSh para los cuatro grupos meningocócicos fueron comparables entre los dos programas de administración. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Inmunogenicidad en niños de 12-23 meses

En los ensayos clínicos MenACWY-TT-039 y MenACWY-TT-040, una única dosis de Nimenrix indujo títulos de ABS frente a los cuatro grupos meningocócicos, con títulos de ABSc frente al grupo C comparables a los inducidos por una vacuna autorizada MenC-CRM, en términos de porcentaje de sujetos con títulos de ABSc ≥ 8. En el estudio MenACWY-TT-039, los títulos de ABSh también se evaluaron como una variable secundaria. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Títulos de ABS* tras una única dosis de Nimenrix (o MenC-CRM) en niños de 12-23 meses (estudios MenACWY-TT-039/040)

Grupo menin-gocócico	Grupo de vacuna	Estudio MenACWY-TT-039[(1)]						Estudio MenACWY-TT-040[(2)]		
		ABSc*			ABSh*			ABSc*		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
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)
	Vacuna MenC-CRM	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)
W-135	Nimenrix	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)
Y	Nimenrix	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)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en las cohortes por protocolo (PP).
[(1)] muestras de sangre tomadas entre 42 y 56 días después de la vacunación
[(2)] muestras de sangre tomadas entre 30 y 42 días después de la vacunación
*análisis de ABS realizados en los laboratorios GSK

Inmunogenicidad a largo plazo en niños

El estudio MenACWY-TT-104 evaluó la inmunogenicidad después de 1 mes y la persistencia de la respuesta hasta 5 años después de 1 o 2 dosis (administradas con 2 meses de diferencia) de Nimenrix en niños de 12 a 14 meses. Un mes después de una o dos dosis de Nimenrix, se generaron títulos de ABSc frente a los cuatro grupos meningocócicos que fueron similares en términos de porcentaje de sujetos con un título de ABSc ≥8 y GMT. Como variable secundaria se determinaron los títulos de ABSh. Un mes después de una o dos dosis, Nimenrix generó títulos de ABSh frente a los grupos W-135 e Y que fueron más altos en términos de porcentaje de sujetos con un título de ABSh ≥8

cuando se administraron dos dosis en comparación con una (ver sección 4.4). Nimenrix generó títulos de ABSh frente a los grupos A y C que fueron similares en términos de porcentaje de sujetos con un título de ABSh ≥8 cuando se administraron dos dosis en comparación con una. En el año 5 únicamente se observó una pequeña diferencia en la persistencia de anticuerpos entre una y dos dosis, en términos de porcentaje de sujetos con títulos de ABSh ≥8 frente a todos los grupos. Se observó persistencia de anticuerpos en el año 5 frente a los grupos C, W-135 e Y. Después de una y dos dosis, los porcentajes de sujetos con títulos de ABSh ≥8 frente al grupo C fueron 60,7% y 67,8%, frente al grupo W-135 fueron 58,9% y 63,6 % y frente al grupo Y fueron 61,5% y 54,2%, respectivamente. Frente al grupo A, el 27,9% y el 17,9% de los sujetos que recibieron una o dos dosis, respectivamente, presentaron títulos de ABSh ≥8. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Títulos de ABSc y ABSh después de una o dos dosis de Nimenrix con la primera dosis administrada a niños de 12-14 meses y persistencia hasta 5 años (Estudio MenACWY-TT-104)

Grupo meningo-cócico	Grupo administrado con Nimenrix	Punto temporal[1]	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	1 dosis	Tras dosis 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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 dosis	Tras dosis 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)
		Tras dosis 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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)

Grupo meningo-cócico	Grupo administrado con Nimenrix	Punto temporal[1]	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
C	1 dosis	Tras dosis 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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 dosis	Tras dosis 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Tras dosis 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100% (94,8; 100)	1.753 (1.278; 2.404)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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)
W-135	1 dosis	Tras dosis 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5% (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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 dosis	Tras dosis 1	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9% (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		Tras dosis 2	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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)

Grupo meningo-cócico	Grupo administrado con Nimenrix	Punto temporal[1]	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
Y	1 dosis	Tras dosis 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	67,6% (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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 dosis	Tras dosis 1	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1.258)	56	64,3% (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		Tras dosis 2	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1.360)	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP).
[1] muestras de sangre tomadas entre 21 y 48 días posvacunación
*análisis de ABSc realizado en los laboratorios del PHE
**análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK

Los títulos de ABSc y ABSh se evaluaron durante un período de 10 años en niños vacunados inicialmente con una dosis de Nimenrix o MenC-CRM a los 12-23 meses de edad en el estudio MenACWY-TT-027. La persistencia de los títulos de ABS se evaluó en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-032 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-100 (hasta 10 años). El estudio MenACWY-TT-100 también evaluó la respuesta a una única dosis de refuerzo de Nimenrix administrada 10 años después de la vacunación inicial con Nimenrix o MenC-CRM. Los resultados se muestran en la Tabla 6 (ver sección 4.4).

Tabla 6: Títulos de ABSc y ABSh después de una única dosis de Nimenrix (o MenC-CRM) en niños de 12-23 meses, persistencia hasta los 10 años y tras dosis de refuerzo administrada 10 años después de la vacunación inicial (estudios MenACWY-TT-027/032/100)

Grupo meningococcico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	Mes 1[1]	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		Año 4[2]	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)
		Año 5[2]	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)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
C	Nimenrix	Mes 1[1]	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190,0 (165; 219)
		Año 4[2]	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		Año 5[2]	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	62	82,3% (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	Vacuna MenC-CRM	Mes 1[1]	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		Año 4[2]	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		Año 5[2]	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)
W-135	Nimenrix	Mes 1[1]	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		Año 4[2]	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		Año 5[2]	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)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	62	100% (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	Mes 1[1]	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		Año 4[2]	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)
		Año 5[2]	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)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

El análisis de la inmunogenicidad se realizó en las cohortes por protocolo (PP) para 1 mes y 5 años tras la vacunación y la dosis de refuerzo en la cohorte por protocolo (PP). Los sujetos con una respuesta insuficiente frente al grupo meningocócico C (definida como títulos de ABS por debajo del corte predefinido del ensayo)

recibirían una dosis adicional de la vacuna MenC antes del año 6. Estos sujetos fueron excluidos del análisis en los años 4 y 5 pero incluidos en el análisis en el año 10.

(1) Estudio MenACWY-TT-027
(2) Estudio MenACWY-TT-032
(3) Estudio MenACWY-TT-100
(4) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 mes posprimovacunación y en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.
**análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK y en Neomed en Canadá en puntos temporales del estudio MenACWY-TT-100.

Persistencia de la repuesta de la dosis de refuerzo
Los estudios MenACWY-TT-102 evaluaron la persistencia de los títulos de ABS hasta 6 años después de una dosis de refuerzo de Nimenrix o MenC-CRM$_{197}$ administrada en el estudio MenACWY-TT-048 a niños que inicialmente recibieron la misma vacuna a los 12-23 meses de edad en el estudio MenACWY-TT- 039. Se administró una única dosis de refuerzo 4 años después de la vacuncación inicial. Los resultados se muestran en la Tabla 7 (ver sección 4.4).

Tabla 7: Títulos de ABSc y ABSh después de una única dosis de Nimenrix (o MenC-CRM) en niños de 12-23 meses, persistencia a los 4 años y respuesta después de una dosis de refuerzo 4 años después de la vacunación inicial, y persistencia hasta 6 años después de la vacunación de refuerzo (estudios MenACWY-TT-039/048/102)

Grupo meningococico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	Mes 1[1]	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		Año 4[2] (Antes de dosis de refuerzo con 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)
		(Tras dosis de refuerzo con Nimenrix)[2,3]	214	100% (98,3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	99,5% (97,3; 100)	1343 (1119; 1612)
		5 años después de dosis de refuerzo[4]	137	89,8% (83,4; 94,3)	229 (163; 322)	135	53,3% (44,6; 62,0)	13,2 (9,6; 18,3)
		6 años después de dosis de refuerzo[4]	134	92,5% (86,7; 96,4)	297 (214; 413)	130	58,5% (49,5; 67,0)	14,4 (10,5; 19,7)

Grupo meningococico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
C	Nimenrix	Mes 1[1]	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		Año 4[2] (Antes de dosis de refuerzo con 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)
		(Tras dosis de refuerzo)[2,3]	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15831 (13626; 18394)
		5 años después de dosis de refuerzo[4]	137	80,3% (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3% (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 años después de dosis de refuerzo[4]	134	71,6% (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7% (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
	Vacuna MenC-CRM	Mes 1[1]	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
		Año 4[2] (Antes de dosis de refuerzo con MenC-CRM$_{197}$)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[2,3]	43	100% (91,8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100% (89,4; 100)	8646 (5887; 12699)
		5 años después de dosis de refuerzo[4]	23	78,3% (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100% (85,2; 100)	241 (139; 420)
		6 años después de dosis de refuerzo[4]	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	Mes 1[1]	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		Año 4[2] (Antes de dosis de dosis de refuerzo con 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)
		(Tras dosis de refuerzo)[2,3]	215	100% (98,3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	100% (98,1; 100)	14411 (12972; 16010)
		5 años después de dosis de refuerzo[4]	137	88,3% (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100% (97,3; 100)	327 (276; 388)
		6 años después de dosis de refuerzo[4]	134	85,8% (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5% (94,7; 99,8)	314 (255; 388)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
Y	Nimenrix	Mes 1[1]	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		Año 4[2] (Antes de dosis de dosis de refuerzo con 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)
		(Tras dosis de refuerzo)[2,3]	215	100% (98,3; 100)	4585 (4129; 5093)	173	100% (97,9; 100)	6776 (5961; 7701)
		5 años después de dosis de refuerzo[4]	137	92,7% (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8% (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 años después de dosis de refuerzo[4]	134	94,0% (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7% (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

El análisis de la inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para cada punto temporal.

(1) Estudio MenACWY-TT-039
(2) Estudio MenACWY-TT-048
(3) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 4.
(4) Estudio MenACWY-TT-102

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 posprimovacunación y en los laboratorios del PHE, Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.
**análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK y en Neomed en Canadá en puntos temporales del estudio MenACWY-TT-102.

Inmunogenicidad en niños de 2-10 años

En el estudio MenACWY-TT-081, una única dosis de Nimenrix demostró no inferioridad respecto a otra vacuna MenC-CRM autorizada en términos de respuesta vacunal al grupo C [94,8% (IC 95%: 91,4; 97,1) y 95,7% (IC 95%: 89,2; 98,8), respectivamente]. Los GMTs fueron inferiores en el grupo de Nimenrix [2.795 (IC 95%: 2.393; 3.263)] con respecto a las de la vacuna MenC-CRM [5.292 (IC 95%: 3.815; 7.340)].

En el estudio MenACWY-TT-038, una única dosis de Nimenrix demostró no inferioridad respecto a la vacuna ACWY-PS autorizada en términos de respuesta vacunal a los cuatro grupos meningocócicos como se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8: Títulos de ABSc* después de una única dosis de Nimenrix (o ACWY-PS) en niños de 2-10 años (estudio MenACWY-TT-038)

Grupo meningocócico	Nimenrix[1]			Vacuna ACWY-PS[1]		
	N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)
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 (1.815; 2565)
Y	723	92,7% (90,5; 94,5)	10825 (10233; 11452)	240	68,8% (62,5; 74,6)	2613 (2237; 3052)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP).
[1]Muestras de sangre tomadas 1 mes después de la vacunación
RV: respuesta vacunal definida como la proporción de sujetos con:

- títulos de ABSc ≥ 32 en sujetos inicialmente seronegativos (es decir, con un título ABSc prevacunación < 8)

- un incremento de al menos 4 veces de los títulos ABSc entre el momento pre- y posvacunación en sujetos inicialmente seropositivos (es decir, con un título ABSc prevacunación ≥ 8)

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK

Se evaluó la persistencia de los títulos de ABS en niños vacunados inicialmente en el estudio MenACWY-TT-081 como se muestra en la Tabla 9 (ver sección 4.4).

Tabla 9: Títulos de ABSc y ABSh hasta 44 meses después de la administración de Nimenrix (o MenC-CRM) en niños de 2-10 años en el momento de la vacunación (estudio MenACWY-TT-088)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal (meses)	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
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)
	Vacuna MenC-CRM	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)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para la persistencia adaptada para cada punto temporal.

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido

**análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK

Se evaluó la persistencia de los títulos de ABSh 1 año después de la vacunación en niños de 6-10 años que habían sido vacunados inicialmente en el estudio MenACWY-TT-027 (Tabla 10) (ver sección 4.4).

Tabla 10: Títulos de ABSh* después de una única dosis de Nimenrix (o ACWY-PS) en niños de 6-10 años y la persistencia 1 año después de la vacunación (estudios MenACWY-TT-027/028)

Grupo meningo cócico	Grupo de vacuna	1 mes después de la vacunación (estudio MenACWY-TT-027)			Persistencia a 1 año (estudio MenACWY-TT-028)		
		N(1)	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N(1)	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
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)
	Vacuna 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)
	Vacuna ACWY-PS	38	39,5% (24,0;56,6)	13,1 (5,4;32,0)	31	32,3% (16,7;51,4)	7,7 (3,5;17,3)
W-135	Nimenrix	103	95,1% (89,0;98,4)	133 (99,9;178)	103	100% (96,5;100)	257 (218;302)
	Vacuna 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)
	Vacuna 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)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para persistencia en año 1.
El análisis de ABSh no se realizó para niños de 2 a <6 años (en el momento de la vacunación).
*análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK

Los títulos de ABS se evaluaron durante un período de 10 años en niños vacunados inicialmente con una dosis de Nimenrix o ACWY-PS a los 2-10 años de edad en el estudio MenACWY-TT-027. La persistencia de los títulos de ABS se evaluó en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-032 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-100 (hasta 10 años). El estudio MenACWY-TT-100 también evaluó la respuesta a una única dosis de refuerzo de Nimenrix administrada 10 años tras la vacunación inicial con Nimenrix o ACWY-PS. Los resultados se muestran en la Tabla 11 (ver sección 4.4).

Tabla 11: Títulos de ABSc y ABSh* después de una única dosis de Nimenrix (o ACWY-PS) en niños de 2-10 años, persistencia hasta 10 años y tras dosis de refuerzo administrada 10 años después de la vacunación inicial (estudios MenACWY-TT-027/032/100)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	Mes 1[1]	225	100% (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111[5]	81,1% (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		Año 5[2]	98	90,8% (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	98	79,6% (70,3; 87,1)	107 (66,0; 174)	90	41,1% (30,8; 52,0)	6,5 (4,8; 8,8)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	74	95,9% (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100% (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
	Vacuna ACWY-PS	Mes 1[1]	75	100% (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35[5]	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Año 5[2]	13	15,4% (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	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)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100% (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	Mes 1[1]	225	100% (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107[5]	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Año 5[2]	98	90,8% (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	98	82,7% (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8% (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	74	85,1% (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8% (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100% (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
	Vacuna ACWY-PS	Mes 1[1]	74	100% (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38[5]	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Año 5[2]	13	100% (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	24	79,2% (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100% (85,8; 100)	235 (122; 451)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	17	76,5% (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100% (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94,1% (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
W-135	Nimenrix	Mes 1[1]	225	100% (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107[5]	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Año 5[2]	98	78,6% (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	98	73,5% (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5% (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	74	68,9% (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0% (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100% (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	Vacuna ACWY-PS	Mes 1[1]	75	100% (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35[5]	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		Año 5[2]	13	0% (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	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)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	17	94,1% (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100% (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	Nimenrix	Mes 1[1]	225	100% (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94[5]	83,0% (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		Año 5[2]	98	78,6% (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	98	71,4% (61,4; 80,1)	136 (82,6; 225)	89	65,2% (54,3; 75,0)	40,3 (23,9; 68,1)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100% (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
	Vacuna ACWY-PS	Mes 1[1]	75	100% (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32[5]	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		Año 5[2]	13	7,7% (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	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)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100% (80,5; 100)	454 (215; 960)

El análisis de la inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para cada punto temporal. Los sujetos con una respuesta insuficiente frente al grupo meningocócico C (definida como títulos de ABS por debajo del corte predefinido del ensayo) recibirían una dosis adicional de la vacuna MenC antes del año 6. Estos sujetos fueron excluidos del análisis en el año 5 pero incluidos en el análisis en los años 6 y 10.

(1) Estudio MenACWY-TT-027
(2) Estudio MenACWY-TT-032
(3) Estudio MenACWY-TT-100
(4) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.
(5) Incluye a niños de 6 a <11 años. El análisis de ABSh no se realizó para niños de 2 a <6 años (en el momento de la vacunación).
(6) Según el protocolo del estudio MenACWY-TT-032, no se determinaron los títulos de ABSh para este grupo de edad en el año 5.

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 mes posprimovacunación y en los laboratorios del PHE en Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.
**análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK y en Neomed en Canadá en puntos temporales del estudio MenACWY-TT-100.

Inmunogenicidad en adolescentes de 11-17 años y adultos ≥ 18 años

En dos ensayos clínicos, realizados en adolescentes de 11-17 años (estudio MenACWY-TT-036) y en adultos de 18-55 años (estudio MenACWY-TT-035), se administró una dosis de Nimenrix o una dosis de la vacuna ACWY-PS.

Nimenrix demostró que era inmunológicamente no inferior a la vacuna ACWY-PS en términos de respuesta vacunal como se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12: Títulos de ABSc* después de una única dosis de Nimenrix (o ACWY-PS) en adolescentes de 11-17 años y adultos de 18-55 años (estudios MenACWY-TT-035/036)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Estudio MenACWY-TT-036 (11-17 años)(1)			Estudio MenACWY-TT-035 (18-55 años)(1)		
		N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	553	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	Vacuna ACWY-PS	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)	13 110 (11 939; 14 395)	849	91,5% (89,4; 93,3)	8866 (8011; 9812)
	Vacuna ACWY-PS	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)
	Vacuna ACWY-PS	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)	14 086 (13 168; 15 069)	862	87,0% (84,6; 89,2)	7711 (7100; 8374)
	Vacuna ACWY-PS	219	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en las cohortes por protocolo (PP).
(1) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes posvacunación.
RV: respuesta vacunal definida como la proporción de sujetos con:
- títulos de ABSc ≥32 para sujetos inicialmente seronegativos (es decir, títulos de ABSc <8 previos a la vacunación)
- al menos un aumento de 4 veces en los títulos de ABSc desde la prevacunación hasta la posvacunación en sujetos inicialmente seropositivos (es decir, con títulos de ABSc ≥8 antes de la vacunación)

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK

Los títulos de ABSc se evaluaron durante un período de 10 años en sujetos vacunados inicialmente con una dosis de Nimenrix o ACWY-PS a los 11 a 17 años de edad en el estudio MenACWY-TT-036. La persistencia de los títulos de ABSc se evaluó en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-043 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-101 (hasta 10 años). El estudio MenACWY-TT-101 también evaluó

la respuesta a una única dosis de refuerzo de Nimenrix administrada 10 años después de la vacunación inicial con Nimenrix o ACWY-PS. Los resultados se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13: Títulos de ABSc* después de una única dosis de Nimenrix (o ACWY-PS) en adolescentes de 11-17 años, persistencia hasta 10 años y tras dosis de refuerzo administrada 10 años después de la vacunación inicial (estudios MenACWY-TT-036/043/101)

Grupo meningocócico	Punto temporal	Nimenrix			Vacuna ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Mes 1[1]	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	Año 3[2]	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	Año 5[2]	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93.0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	Mes 1[1]	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	Año 3[2]	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91;1)	390 (262; 580)
	Año 5[2]	236	88,6% (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391; 10 235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Mes 1[1]	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	Año 3[2]	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	Año 5[2]	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)

Grupo meningocócico	Punto temporal	Nimenrix			Vacuna ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
Y	Mes 1[1]	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	Año 3[2]	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	Año 5[2]	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para cada punto temporal.

(1) Estudio MenACWY-TT-036
(2) Estudio MenACWY-TT-043
(3) Estudio MenACWY-TT-101
(4) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 mes tras la primovacunación y en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.

Se evaluó la persistencia de ABSh hasta 5 años después de la vacunación en adolescentes y adultos vacunados inicialmente en el estudio MenACWY-TT-052 como se muestra en la Tabla 14 (ver sección 4.4).

Tabla 14: Títulos de ABSh* después de una única dosis de Nimenrix en adolescentes y adultos de 11-25 años y persistencia hasta 5 años después de la vacunación (estudios MenACWY-TT-052/059)

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

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para la persistencia adaptada para cada punto temporal.

(1) Estudio MenACWY-TT-052
(2) Estudio MenACWY-TT-059

*análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK

Los títulos de ABSc se evaluaron durante un período de 10 años en sujetos vacunados inicialmente con una dosis de Nimenrix o ACWY-PS a los 11 a 55 años de edad en el estudio MenACWY-TT-015.

La persistencia de los títulos de ABSc se evaluó en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-020 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-99 (hasta 10 años). El estudio MenACWY-TT-099 también evaluó la respuesta a una única dosis de refuerzo de Nimenrix administrada 10 años después de la vacunación inicial con Nimenrix o ACWY-PS. Los resultados se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Títulos de ABSc* después de una única dosis de Nimenrix (o ACWY-PS) en adolescentes y adultos de 11-55 años, persistencia hasta 10 años y tras dosis de refuerzo administrada 10 años después de la vacunación inicial (estudios MenACWY-TT-015/020/099)

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

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para cada punto temporal en el primer mes y a los 5 años tras vacunación y dosis de refuerzo a la cohorte por protocolo (PP).

(1) Estudio MenACWY-TT-015
(2) Estudio MenACWY-TT-020
(3) Estudio MenACWY-TT-099
(4) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 mes posprimovacunación y en los laboratorios del PHE, Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.

En un estudio aparte (MenACWY-TT-085), se administró una única dosis de Nimenrix a 194 adultos libaneses a partir de 56 años de edad (incluyendo 133 con edades entre 56-65 años y 61 mayores de 65 años). El porcentaje de sujetos con títulos ABSc (medidos en los laboratorios de GSK) ≥ 128 antes de la vacunación osciló entre el 45% (grupo C) y el 62% (grupo Y). En conjunto, 1 mes después de la vacunación, el porcentaje de sujetos vacunados con títulos ABSc ≥ 128 osciló entre el 93% (grupo C) y el 97% (grupo Y). En el subgrupo de edad de mayores de 65 años, el porcentaje de sujetos vacunados con títulos ABSc ≥ 128 1 mes después de la vacunación osciló entre el 90% (grupo A) y el 97% (grupo Y).

Respuesta de refuerzo para sujetos vacunados previamente con una vacuna antimeningocócica conjugada frente a *Neisseria meningitidis*

La vacunación de refuerzo en sujetos previamente vacunados con una vacuna antimeningocócica monovalente (MenC-CRM) o conjugada cuadrivalente (Men ACWY-TT) se estudió en sujetos desde los 12 meses de edad en adelante que habían recibido una dosis de refuerzo. Se observaron robustas respuestas anamnésicas al antígeno de la primera vacuna (ver Tablas 6, 7, 11, 13 y 15).

Respuesta a Nimenrix en sujetos vacunados previamente con una vacuna polisacarídica no conjugada frente a *Neisseria meningitidis*

En el estudio MenACWY-TT-021 realizado en sujetos de 4,5 a 34 años, se comparó la inmunogenicidad de Nimenrix administrada entre 30 y 42 meses después de la vacunación con una vacuna ACWY-PS y la inmunogenicidad de Nimenrix administrada a sujetos de la misma edad que no habían sido vacunados con ninguna vacuna antimeningocócica en los 10 años anteriores. Se observó una respuesta inmune (título ABSc ≥ 8) frente a los cuatro grupos meningocócicos en todos los sujetos independientemente de la historia de vacunación meningocócica. Los GMTs de ABSc fueron significativamente menores en los sujetos que habían recibido una dosis de la vacuna ACWY-PS entre 30 y 42 meses antes de recibir Nimenrix, pero el 100% de los sujetos alcanzaron títulos ABSc ≥ 8 frente a todos los grupos (A, C, W-135, Y) (ver sección 4.4).

Niños (entre 2 y 17 años) con asplenia anatómica o funcional

El estudio MenACWY-TT-084 comparó las respuestas inmunes a dos dosis de Nimenrix administradas con 2 meses de diferencia en 43 sujetos de entre 2-17 años con asplenia anatómica o funcional y 43 sujetos de la misma edad con función esplénica normal. Un mes después de la primera dosis de la vacuna y 1 mes después de la segunda dosis, porcentajes similares de sujetos en los dos grupos tuvieron títulos de ABSc ≥8 y ≥128 y títulos de ABSh ≥4 y ≥8.

Inmunogenicidad después de dos dosis de Nimenrix a los 3 y 12 meses de edad

En el estudio C0921062, los lactantes recibieron una única dosis primaria a los 3 meses de edad, seguida de una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. Una única dosis primaria administrada a los 3 meses de edad indujo títulos de ABSc robustos frente a los cuatro grupos meningocócicos, determinados por el porcentaje de personas con títulos de ABSc ≥8 y GMT. Una dosis de refuerzo indujo respuestas robustas frente a los cuatro grupos meningocócicos. Los resultados se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16: Títulos de ABSc antes y después de la vacunación con dos dosis a los 3 y 12 meses de edad (estudio C0921062)

Grupo meningocócico	Punto temporal	ABSc*		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Antes de dosis 1	128	0,0% (0,0; 2,8)	4,0 (4,0; 4,0)
	Tras dosis 1[(1)]	124	82,3% (74,4; 88,5)	54,7 (41,1; 72,9)
	Antes de dosis de refuerzo	125	33,6% (25,4; 42,6)	9,9 (7,6; 13,0)
	Tras dosis de refuerzo[(1)]	128	100% (97,2; 100)	1818 (1498; 2207)
C	Antes de dosis 1	128	4,7% (1,7; 9,9)	4,4 (4,0; 4,7)
	Tras dosis 1[(1)]	124	91,1% (84,7; 95,5)	108 (81,3; 143)
	Antes de dosis de refuerzo	125	64,8% (55,8; 73,1)	21,8 (16,1; 29,5)
	Tras dosis de refuerzo[(1)]	128	100% (97,2; 100)	1300 (1052; 1605)
W	Antes de dosis 1	128	0,8% (0,0; 4,3)	4,1 (3,9; 4,3)
	Tras dosis 1[(1)]	124	89,5% (82,7; 94,3)	202 (150; 274)
	Antes de dosis de refuerzo	125	67,2% (58,2; 75,3)	21,7 (16,3; 28,9)
	Tras dosis de refuerzo[(1)]	128	100% (97,2; 100)	2714 (2233; 3299)
Y	Antes de dosis 1	128	7,8% (3,8; 13,9)	5,0 (4,3; 5,8)
	Tras dosis 1[(1)]	124	90,3% (83,7; 94,9)	187 (142; 248)
	Antes de dosis de refuerzo	125	66,4% (57,4; 74,6)	24,5 (18,0; 33,4)
	Tras dosis de refuerzo[(1)]	128	100% (97,2; 100)	1667 (1394; 1994)

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios de la Health Security Agency del Reino Unido (UKHSA)
[(1)] muestras de sangre tomadas 1 mes tras la vacunación
Los datos de la variable secundaria de ABSc no se incluyen en la tabla porque se dispone de datos limitados.

Impacto de una dosis única de Nimenrix

En 2018, los Países Bajos incluyeron Nimenrix al programa nacional de inmunización con una dosis única para niños a los 14 meses de edad para reemplazar la vacuna conjugada frente al meningococo C. Ese mismo año también se inició una campaña de captación con una dosis única de Nimenrix para adolescentes de 14 a 18 años, que se convirtió en rutinaria en 2020 y dio lugar a un programa nacional de inmunización para niños y adolescentes. En dos años, la incidencia de enfermedad meningocócica producida por los grupos C, W e Y se redujo significativamente en un 100% (IC del 95%: 14, 100) en personas de 14 a 18 años de edad, un 85% (IC del 95%: 32, 97) en todas las edades elegibles para la vacuna (efecto directo) y un 50% (IC del 95%: 28, 65) en las edades no elegibles para recibir la vacuna (efecto indirecto). El efecto de Nimenrix se debió principalmente a una reducción de la enfermedad del grupo W.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de tolerancia local, toxicidad aguda, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo y estudios de fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Sacarosa
Trometamol

Disolvente:

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

4 años

El vial sin abrir es estable durante 72 horas cuando se conserva a una temperatura entre 0 °C y 2 °C o entre 8 °C y 25 °C. Transcurrido este plazo, Nimenrix se debe utilizar o desechar. Esta información tiene como objetivo orientar a los profesionales sanitarios solo en caso de que se produzca una desviación temporal de la temperatura.

Tras la reconstitución:

Tras la reconstitución, la vacuna debe administrarse rápidamente. Aunque no se recomienda retrasar su administración, se ha demostrado que es estable durante 8 horas a 30 °C tras la reconstitución. No administrar la vacuna si no se usa en el plazo de 8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.
Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo) y disolvente en una jeringa precargada con un tapón (goma de butilo).
Tamaños de envase de 1 y 10 con o sin agujas.

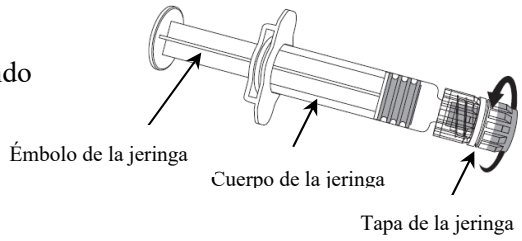
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la reconstitución de la vacuna con el disolvente en jeringa precargada

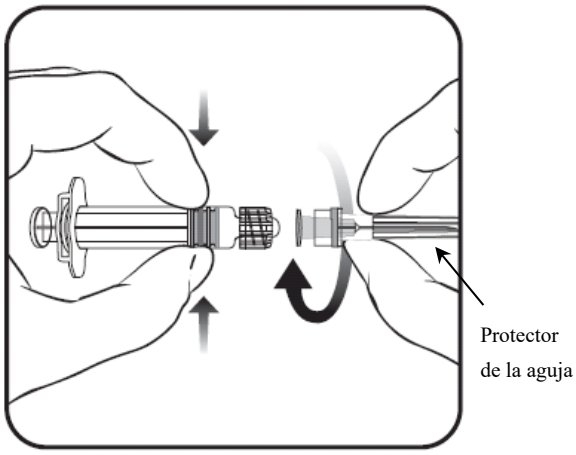
Nimenrix se debe reconstituir añadiendo todo el contenido de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo.
Para saber cómo insertar la aguja en la jeringa, véase el dibujo explicativo. No obstante, la jeringa facilitada con Nimenrix puede ser ligeramente diferente (sin rosca de tornillo) a la jeringa descrita en el dibujo. En tal caso, la aguja deberá insertarse sin enroscar.

1. Desenroscar la tapa de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj sujetando el **cuerpo** de la jeringa con la otra mano (evitar sostener el émbolo de la jeringa).



2. Insertar la aguja en la jeringa y a continuación, girarla en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee (ver dibujo).

3. Retirar el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil.



4. Añadir el disolvente al polvo. Después de añadir el disolvente al polvo, debe agitarse bien la mezcla hasta que el polvo esté completamente disuelto.

La vacuna reconstituida es una solución transparente incolora.
Se debe inspeccionar visualmente el contenido de la vacuna reconstituida para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación del aspecto físico antes de su administración. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.
Tras la reconstitución, la vacuna debe administrarse rápidamente.

Se debe utilizar una aguja nueva para administrar la vacuna.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 abril 2012
Fecha de la última renovación: 16 febrero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nimenrix polvo y disolvente para solución inyectable en viales
Vacuna conjugada frente a meningococo de los grupos A, C, W-135 e Y

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo A[1]	5 microgramos
Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo C[1]	5 microgramos
Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo W-135[1]	5 microgramos
Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo Y[1]	5 microgramos
[1]conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora	44 microgramos

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.
El polvo o pasta es de color blanco.
El disolvente es transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Nimenrix está indicado para la inmunización activa de personas a partir de 6 semanas de edad frente a enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Nimenrix debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Primovacunación
Lactantes desde las 6 semanas y menos de 6 meses de edad: se deben administrar dos dosis, cada una de 0,5 ml, con un intervalo de 2 meses entre dosis.

Lactantes desde los 6 meses de edad, niños, adolescentes y adultos: se debe administrar una única dosis de 0,5 ml.
Se puede considerar apropiada una dosis primaria adicional de Nimenrix para algunas personas (ver sección 4.4).

Dosis de refuerzo
Los datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo tras la vacunación con Nimenrix están disponibles hasta 10 años tras la vacunación (ver secciones 4.4 y 5.1).

Después de completar el ciclo primario de vacunación en lactantes entre 6 semanas y menos de 12 meses de edad, se debe administrar una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad con un intervalo de al menos 2 meses después de la última vacunación con Nimenrix (ver sección 5.1).

En personas de 12 meses de edad y mayores vacunadas previamente, Nimenrix puede ser administrada como dosis de refuerzo si han recibido vacunación primaria con una vacuna antimeningocócica conjugada o polisacárida simple (ver secciones 4.4 y 5.1).

Forma de administración

La inmunización debe realizarse únicamente mediante una inyección intramuscular.

En lactantes, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo. En personas de más de 1 año de edad, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo o el músculo deltoides (ver secciones 4.4 y 4.5).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Nimenrix no debe administrarse por vía intravascular, intradérmica o subcutánea bajo ninguna circunstancia.

Antes de la vacunación, se considera una buena práctica clínica realizar una revisión de la historia clínica (en particular respecto a las vacunaciones anteriores y a la posible aparición de reacciones adversas) y una exploración física.

Se debe disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Enfermedad concomitante

Se debe posponer la administración de Nimenrix en sujetos que padezcan enfermedades febriles agudas graves. Una infección leve, como un resfriado, no debería retrasar la vacunación.

Síncope

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

Nimenrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia u otros trastornos de la

coagulación, ya que puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular en estos sujetos.

Inmunodeficiencia

Cabe la posibilidad de que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o que padecen una inmunodeficiencia no se genere una respuesta inmune protectora.

Personas con deficiencias congénitas en el complemento (por ejemplo, deficiencias en C5 o C3) y personas que estén recibiendo tratamientos que inhiban la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* de los grupos A,C,W-135 e Y, incluso si desarrollan anticuerpos tras la vacunación con Nimenrix.

Protección frente a la enfermedad meningocócica

Nimenrix únicamente confiere protección frente a *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y. La vacuna no protege frente a *Neisseria meningitidis* de otros grupos.

Puede que no se genere una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Efecto de la vacunación previa con la vacuna antimeningocócica polisacarídica no conjugada
Los sujetos vacunados con Nimenrix entre 30 y 42 meses después de haber recibido una vacuna antimeningocócica polisacarídica no conjugada, tuvieron unos Títulos Medios Geométricos (GMT en inglés), determinada mediante el test de actividad bactericida en suero con complemento de conejo (ABSc), inferior a la de los sujetos que no habían sido vacunados con ninguna vacuna antimeningocócica en los 10 años anteriores (ver sección 5.1). Se desconoce la relevancia clínica de este resultado.

Efecto de la prevacunación con vacuna que contenga toxoide tetánico
Se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o simultánea con una vacuna que contenía los toxoides diftérico y tetánico, pertussis acelular, poliovirus inactivados (1, 2 y 3), antígeno de superficie de la hepatitis B y polirribosil-ribitol-fosfato de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con el toxoide tetánico (DTPa-VHB-IPV/Hib) durante el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib dio lugar a GMTs de ABSc inferiores, frente a los grupos A, C y W-135 en comparación con la administración conjunta (ver sección 4.5). Se desconoce la relevancia clínica de este resultado.

Respuesta inmune en lactantes de 6 meses a menos de 12 meses
En el test de la actividad bactericida en suero con complemento humano (ABSh), una única dosis administrada a los 6 meses de edad se asoció con títulos inferiores frente a los serogrupos W-135 e Y en comparación con tres dosis administradas a los 2, 4 y 6 meses (ver sección 5.1). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. En los lactantes desde los 6 meses y menos de 12 meses con riesgo aumentado de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los serogrupos W-135 y/o Y, se podría considerar la administración de una segunda dosis primaria de Nimenrix tras un intervalo de 2 meses.

Respuesta inmune en niños de 12-14 meses
Los niños de 12-14 meses presentaron títulos de ABSc similares frente a los grupos A, C, W-135 e Y un mes después de una dosis de Nimenrix o un mes después de dos dosis de Nimenrix administradas con un intervalo de dos meses.

En el test de ABSh, una única dosis se relacionó con títulos inferiores frente a los grupos W-135 e Y en comparación con dos dosis de Nimenrix administradas con un intervalo de dos meses. Se observaron respuestas similares frente a los grupos A y C después de una o dos dosis (ver sección 5.1). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Se puede considerar la administración de una

segunda dosis de Nimenrix, tras un intervalo de dos meses a niños que tengan un riesgo aumentado de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 y/o Y. Respecto a la disminución de anticuerpos frente al grupo A o grupo C tras la primera dosis de Nimenrix en niños de 12-23 meses, ver el apartado "Persistencia de los títulos de anticuerpos bactericidas séricos".

Persistencia de los títulos de anticuerpos bactericidas séricos

Tras la administración de Nimenrix se produce una disminución de los títulos de anticuerpos bactericidas séricos frente al grupo A cuando se utilizaba ABSh (ver sección 5.1). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo a sujetos que tengan un riesgo aumentado de exposición al grupo A y que previamente hayan recibido una dosis de Nimenrix hace aproximadamente más de un año.

Se ha observado una disminución en los títulos de anticuerpos con el paso del tiempo para los grupos A, C, W-135 e Y. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Se puede considerar una dosis de refuerzo en sujetos vacunados entre los 12-23 meses que permanezcan en elevado riesgo de exposición a la enfermedad meningocócica producida por los grupos A, C, W-135 o Y (ver sección 5.1).

Efecto de Nimenrix sobre las concentraciones de anticuerpos antitetánicos

A pesar de que se observó un incremento de la concentración de anticuerpos anti-toxoide tetánico (TT) tras la vacunación con Nimenrix, Nimenrix no es un sustituto de la inmunización antitetánica.

La administración de Nimenrix al mismo tiempo o un mes antes que una vacuna que contiene TT durante el segundo año de vida no perjudica la respuesta a TT o afecta su seguridad de forma significativa. No se dispone de datos más allá de los 2 años de edad.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis: esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En lactantes, Nimenrix se puede administrar simultáneamente con las vacunas combinadas DTPa-VHB-IPV/Hib y con la vacuna conjugada antineumocócica 10-valente.

A partir de 1 año de edad o más, Nimenrix se puede administrar simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas de la hepatitis A (VHA) y de la hepatitis B (VHB), vacuna de sarampión, rubeola y parotiditis (SRP, triple vírica), vacuna sarampión, rubeola, parotiditis y varicela (SRPV), vacuna conjugada antineumocócica 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

En el segundo año de vida, Nimenrix también se puede administrar simultáneamente con las vacunas combinadas de difteria, tétanos y pertussis acelular (DTPa), incluyendo combinaciones de vacunas DTPa con hepatitis B, polio inactivada o *Haemophilus influenzae* tipo b (VHB, IPV o Hib) tales como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib y la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente.

En personas de entre 9 y 25 años, Nimenrix se puede administrar simultáneamente con la vacuna recombinante bivalente [tipos 16 y 18] del virus del papiloma humano (VPH2).

Siempre que sea posible, Nimenrix y una vacuna que contenga TT, como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib, se debe administrar simultáneamente o Nimenrix se debe administrar al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración simultánea con una vacuna conjugada antineumocócica 10-valente, se observaron Concentraciones Medias Geométricas de anticuerpos (GMCs) y GMTs del ensayo de anticuerpos opsonofagocíticos (OPA) menores para un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína trasportadora). Se desconoce la relevancia clínica de este resultado. La administración simultánea no tuvo efecto sobre las respuestas inmunes contra ninguno de los otros nueve serotipos neumocócicos.

Un mes después de la administración simultánea con una vacuna combinada adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y pertussis acelular (Tdpa) en sujetos de entre 9 y 25 años, se observaron GMCs menores de cada antígeno pertúsico (toxoide pertúsico [TP], hemaglutinina filamentosa [HAF] y pertactina [PRN]). Más del 98% de los sujetos presentaron concentraciones de anti-TP, HAF o PRN por encima de los umbrales de corte del ensayo. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados. La administración simultánea no tuvo ningún efecto sobre las respuestas inmunes de Nimenrix o los antígenos del tétanos o la difteria incluidos en la vacuna Tdpa.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deberán administrarse en distintos lugares de inyección.

Es posible que en pacientes que reciben terapia inmunosupresora, no se genere una respuesta adecuada.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La experiencia respecto al uso de Nimenrix en mujeres embarazadas es limitada.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Nimenrix sólo debe administrarse durante el embarazo cuando sea claramente necesario y los posibles beneficios superen los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Nimenrix se excreta en la leche materna.

Nimenrix sólo debe administrarse durante la lactancia cuando los posibles beneficios superen los riesgos potenciales.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales, directos o indirectos, sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos de Nimenrix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 “Reacciones adversas” pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Nimenrix, incluida en la tabla a continuación, se basa en el conjunto de datos de dos ensayos clínicos como sigue:

- Un análisis agrupado de datos de 9.621 sujetos a los que se les administró una única dosis de Nimenrix. Este total incluyó 3.079 niños (de 12 meses a 23 meses), 909 niños entre 2 y 5 años, 990 niños entre 6 y 10 años, 2.317 adolescentes (entre 11 y 17 años) y 2.326 adultos (entre 18 y 55 años).
- Datos de un estudio en lactantes de 6 a 12 semanas de edad en el momento de la primera dosis (ensayo MenACWY-TT-083), en el que 1.052 sujetos recibieron al menos una dosis de una serie primaria de 2 o 3 dosis de Nimenrix y 1.008 recibieron una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad aproximadamente.

Los datos de seguridad también se han evaluado en un estudio independiente, en el que se administró una única dosis de Nimenrix a 274 personas de 56 años de edad y mayores.

Reacciones adversas locales y generales
En los grupos de edad de 6-12 semanas y 12-14 meses que recibieron 2 dosis de Nimenrix administradas con un intervalo de dos meses, la primera y segunda dosis se relacionaron con una reactogenicidad local y sistémica similar.

El perfil de reacciones adversas locales y generales de una dosis de refuerzo de Nimenrix administrada a sujetos de 12 meses a 30 años de edad después de la primovacunación con Nimenrix u otras vacunas meningocócicas polisacarídicas conjugadas o no conjugadas, fue similar al perfil de reacciones adversas locales y generales observado después de la primovacunación con Nimenrix, excepto en los síntomas gastrointestinales (incluida la diarrea, los vómitos y las náuseas), que fueron muy frecuentes entre los sujetos de 6 años de edad y mayores.

<u>Tabla de reacciones adversas</u>

Las reacciones adversas notificadas se listan de acuerdo con la siguiente categoría de frecuencias:

Muy frecuentes: (≥1/10)
Frecuentes: (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes: (≥1/1.000 a <1/100)
Raras: (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras: (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas notificadas en los ensayos en sujetos de edades comprendidas entre las 6 semanas y los 55 años de edad y la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas notificadas en personas mayores de 55 años fueron similares a las observadas en adultos jóvenes.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida***	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad***
	Frecuencia no conocida	Anafilaxia***
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad
	Poco frecuentes	Insomnio Llanto incontenible

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Adormecimiento Cefalea
	Poco frecuentes	Hipoestesia Mareo
	Raras	Convulsión febril
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea Vómitos Náuseas*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Prurito Urticaria Erupción**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Mialgia Dolor en la extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre Inflamación en el lugar de inyección Dolor en el lugar de inyección Enrojecimiento en el lugar de inyección Fatiga
	Frecuentes	Hematoma en el lugar de inyección*
	Poco frecuentes	Malestar general Induración en el lugar de inyección Prurito en el lugar de inyección Calor en el lugar de inyección Anestesia en el lugar de inyección
	Frecuencia no conocida***	Hinchazón extensa de la extremidad en el lugar de inyección, frecuentemente asociado con eritema, algunas veces afectando a la articulación adyacente o hinchazón en toda la extremidad donde se administra la vacuna

* Las náuseas y los hematomas en el lugar de inyección se presentaron con poca frecuencia en lactantes.
** Las erupciones se presentaron con frecuencia en lactantes.
*** RAM identificadas durante la experiencia poscomercialización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas meningocócicas, código ATC: J07AH08

Mecanismo de acción

Los anticuerpos meningocócicos anticapsulares protegen frente a la enfermedad meningocócica a través de la actividad bactericida mediada por el complemento. Nimenrix induce la producción de anticuerpos bactericidas frente a polisacáridos capsulares de los grupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*, que se determina mediante ensayos que utilizan ABSc o ABSh.

Inmunogenicidad en lactantes

En el estudio MenACWY-TT-083, la primera dosis se administró a las 6-12 semanas de edad, la segunda después de un intervalo de 2 meses y la tercera dosis (de refuerzo) se administró a los 12 meses de edad aproximadamente. La vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib y una vacuna antineumocócica 10-valente se administraron simultáneamente. Nimenrix indujo títulos de ABSc y ABSh frente a los cuatro grupos meningocócicos como se muestra en la Tabla 2. La respuesta frente al grupo C no fue inferior a la inducida por las vacunas autorizadas MenC-CRM y MenC-TT, en términos de porcentajes con títulos de ABSc ≥ 8 después de 1 mes de la segunda dosis.

Los datos de este estudio corroboran la extrapolación de los datos de inmunogenicidad y la posología a lactantes de 12 semanas a menos de 6 meses de edad.

Tabla 2: Títulos de ABSc y ABSh después de dos dosis de Nimenrix (o MenC-CRM o MenC-TT) administradas con 2 meses de diferencia y la primera dosis administrada a lactantes de 6-12 meses de edad seguida de una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad (estudio MenACWY-TT-083)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	Tras dosis 2[1]	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Tras dosis de refuerzo[1]	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4;100)	1007 (836;1214)
C	Nimenrix	Tras dosis 2[1]	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		Tras dosis de refuerzo [1]	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	Vacuna MenC-CRM	Tras dosis 2[1]	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Tras dosis de refuerzo[1]	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	Vacuna MenC-TT	Tras dosis 2[1]	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Tras dosis de refuerzo[1]	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	Nimenrix	Tras dosis 2[1]	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Tras dosis de refuerzo[1]	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
Y	Nimenrix	Tras dosis 2[1]	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Tras dosis de refuerzo[1]	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte principal por protocolo (PP).
*análisis de ABSc realizado en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido
**análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK
[1] muestras de sangre tomadas entre 21 y 48 días después de la vacunación

En el estudio MenACWY-TT-087, los lactantes recibieron una única dosis primaria a los 6 meses, seguida de una dosis de refuerzo a los 15-18 meses (la vacuna DTPa-VPI/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente se administraron simultáneamente en ambos puntos temporales de vacunación) o tres dosis primarias a los 2, 4 y 6 meses seguidas de una dosis de refuerzo a los 15-18 meses. Una única dosis primaria administrada a los 6 meses de edad indujo títulos de ABSc robustos frente a los cuatro grupos meningocócicos, determinados por el porcentaje de personas con títulos de ABSc ≥8, que fueron comparables a las respuestas después de la última dosis de una serie primaria de tres dosis. Una dosis de refuerzo indujo respuestas robustas, comparables entre los dos grupos de administración, frente a los cuatro grupos de meningococo. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Títulos de ABSc y ABSh después de una única dosis de Nimenrix en lactantes a los 6 meses de edad y antes y después de la dosis de refuerzo a los 15-18 meses de edad (estudio MenACWY-TT-087)

Grupo meningocócico	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Tras dosis1[1]	163	98,8% (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Antes de dosis de refuerzo	131	81,7% (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2% (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	Tras dosis de refuerzo[1]	139	99,3% (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100% (95,7; 100)	1416 (1140; 1758)
C	Tras dosis 1[1]	163	99,4% (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100% (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Antes de dosis de refuerzo	131	65,6% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Tras dosis de refuerzo[1]	139	99,3% (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W	Tras dosis 1[1]	163	93,9% (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2% (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Antes de dosis de refuerzo	131	77,9% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Tras dosis de refuerzo[1]	139	100% (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)

Grupo meningocócico	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
Y	Tras dosis 1[1]	163	98,8% (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Antes de dosis de refuerzo	131	88,5% (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Tras dosis de refuerzo[1]	139	100% (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte principal por protocolo (PP).
*análisis de ABSc realizado en los laboratorios del "Public Health England" (PHE) en Reino Unido
**análisis de ABSh realizado en Neomed en Canadá
[1] muestras de sangre tomadas 1 mes tras la vacunación

La determinación de los títulos de ABSh fue una variable secundaria en el estudio MenACWY-TT-087. Aunque se observaron respuestas similares frente a los grupos A y C con ambos programas de administración, una única dosis primaria en lactantes a los 6 meses se relacionó con títulos de ABSh inferiores frente a los grupos W-135 e Y, según el porcentaje de personas con títulos de ABSh ≥8 (87,2% [IC 95%: 74,3; 95,2] y 92,3% [IC 95%: 81,5; 97,9], respectivamente) en comparación con tres dosis primarias a los 2, 4 y 6 meses de edad (100% [IC 95%: 96,6; 100] y 100% [IC 95%: 97,1; 100], respectivamente) (ver sección 4.4). Después de una dosis de refuerzo, los títulos de ABSh para los cuatro grupos meningocócicos fueron comparables entre los dos programas de administración. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Inmunogenicidad en niños de 12-23 meses

En los ensayos clínicos MenACWY-TT-039 y MenACWY-TT-040, una única dosis de Nimenrix indujo títulos de ABS frente a los cuatro grupos meningocócicos, con títulos de ABSc frente al grupo C comparables a los inducidos por una vacuna autorizada MenC-CRM, en términos de porcentaje de sujetos con títulos de ABSc ≥ 8. En el estudio MenACWY-TT-039, los títulos de ABSh también se evaluaron como una variable secundaria. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Títulos de ABS* tras una única dosis de Nimenrix (o MenC-CRM) en niños de 12-23 meses (estudios MenACWY-TT-039/040)

Grupo meningo-cócico	Grupo de vacuna	Estudio MenACWY-TT-039[1]						Estudio MenACWY-TT-040 [2]		
		ABSc*			ABSh*			ABSc*		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
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)
	Vacuna MenC-CRM	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)
W-135	Nimenrix	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)
Y	Nimenrix	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)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en las cohortes por protocolo (PP).
(1) muestras de sangre tomadas entre 42 y 56 días después de la vacunación
(2) muestras de sangre tomadas entre 30 y 42 días después de la vacunación
*análisis de ABS realizados en los laboratorios GSK

Inmunogenicidad a largo plazo en niños

El estudio MenACWY-TT-104 evaluó la inmunogenicidad después de 1 mes y la persistencia de la respuesta hasta 5 años después de 1 o 2 dosis (administradas con 2 meses de diferencia) de Nimenrix en niños de 12 a 14 meses. Un mes después de una o dos dosis de Nimenrix, se generaron títulos de ABSc frente a los cuatro grupos meningocócicos que fueron similares en términos de porcentaje de sujetos con un título de ABSc ≥8 y GMT. Como variable secundaria se determinaron los títulos de ABSh. Un mes después de una o dos dosis, Nimenrix generó títulos de ABSh frente a los grupos W-135 e Y que fueron más altos en términos de porcentaje de sujetos con un título de ABSh ≥8 cuando se administraron dos dosis en comparación con una (ver sección 4.4). Nimenrix generó títulos de ABSh frente a los grupos A y C que fueron similares en términos de porcentaje de sujetos con un título de ABSh ≥8 cuando se administraron dos dosis en comparación con una. En el año 5 únicamente se observó una pequeña diferencia en la persistencia de anticuerpos entre una y dos dosis, en términos de porcentaje de sujetos con títulos de ABSh ≥8 frente a todos los grupos. Se observó persistencia de anticuerpos en el año 5 frente a los grupos C, W-135 e Y. Después de una y dos dosis, los porcentajes de sujetos con títulos de ABSh ≥8 frente al grupo C fueron 60,7% y 67,8%, frente al grupo W-135 fueron 58,9% y 63,6 % y frente al grupo Y fueron 61,5% y 54,2%, respectivamente. Frente al grupo A, el 27,9% y el 17,9% de los sujetos que recibieron una o dos dosis, respectivamente, presentaron títulos de ABSh ≥8. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Títulos de ABSc y ABSh después de una o dos dosis de Nimenrix con la primera dosis administrada a niños de 12-14 meses y persistencia hasta 5 años (estudio MenACWY-TT-104)

Grupo meningo-cócico	Grupo administrado con Nimenrix	Punto temporal(1)	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	1 dosis	Tras dosis 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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 dosis	Tras dosis 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)
		Tras dosis 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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)

Grupo meningo-cócico	Grupo administrado con Nimenrix	Punto temporal[1]	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
C	1 dosis	Tras dosis 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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 dosis	Tras dosis 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Tras dosis 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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)
W-135	1 dosis	Tras dosis 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5% (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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 dosis	Tras dosis 1	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9% (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		Tras dosis 2	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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)

Grupo meningo-cócico	Grupo administrado con Nimenrix	Punto temporal[1]	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
Y	1 dosis	Tras dosis 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	67,6% (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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 dosis	Tras dosis 1	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3% (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		Tras dosis 2	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)
		Año 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)
		Año 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)
		Año 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)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP).
[1] muestras de sangre tomadas entre 21 y 48 días posvacunación
*análisis de ABSc realizado en los laboratorios del PHE
**análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK

Los títulos de ABSc y ABSh se evaluaron durante un período de 10 años en niños vacunados inicialmente con una dosis de Nimenrix o MenC-CRM a los 12-23 meses de edad en el estudio MenACWY-TT-027. La persistencia de los títulos de ABS se evaluó en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-032 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-100 (hasta 10 años). El estudio MenACWY-TT-100 también evaluó la respuesta a una única dosis de refuerzo de Nimenrix administrada 10 años después de la vacunación inicial con Nimenrix o MenC-CRM. Los resultados se muestran en la Tabla 6 (ver sección 4.4).

Tabla 6: Títulos de ABSc y ABSh después de una única dosis de Nimenrix (o MenC-CRM) en niños de 12-23 meses, persistencia hasta los 10 años y tras dosis de refuerzo administrada 10 años después de la vacunación inicial (estudios MenACWY-TT-027/032/100)

Grupo meningococico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	Mes 1[1]	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		Año 4[2]	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)
		Año 5[2]	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)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3, 4]	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
C	Nimenrix	Mes 1[1]	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190,0 (165; 219)
		Año 4[2]	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		Año 5[2]	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	62	82,3% (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(Tras dosis de refuerzo)[3, 4]	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93,9; 100)	33 960 (23 890; 48 274)
	Vacuna MenC-CRM	Mes 1[1]	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		Año 4[2]	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		Año 5[2]	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(Tras dosis de refuerzo)[3, 4]	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42 559 (20 106; 90 086)
W-135	Nimenrix	Mes 1[1]	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		Año 4[2]	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		Año 5[2]	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)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3, 4]	62	100% (94,2; 100)	25 911 (19 120; 35 115)	62	100% (94,2; 100)	11 925 (8716; 16 316)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
Y	Nimenrix	Mes 1[(1)]	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		Año 4[(2)]	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)
		Año 5[(2)]	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)
		Año 10[(3)] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo) [(3,4)]	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11 150)	61	100% (94,1; 100)	12 154 (9661; 15 291)

El análisis de la inmunogenicidad se realizó en las cohortes por protocolo (PP) para 1 mes y 5 años tras la vacunación y la dosis de refuerzo en la cohorte por protocolo (PP). Los sujetos con una respuesta insuficiente frente al grupo meningocócico C (definida como títulos de ABS por debajo del corte predefinido del ensayo) recibirían una dosis adicional de la vacuna MenC antes del año 6. Estos sujetos fueron excluidos del análisis en los años 4 y 5 pero incluidos en el análisis en el año 10.

(5) Estudio MenACWY-TT-027
(6) Estudio MenACWY-TT-032
(7) Estudio MenACWY-TT-100
(8) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 mes posprimovacunación y en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.

**análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK y en Neomed en Canadá en puntos temporales del estudio MenACWY-TT-100.

Persistencia de la repuesta de la dosis de refuerzo

Los estudios MenACWY-TT-102 evaluaron la persistencia de los títulos de ABS hasta 6 años después de una dosis de refuerzo de Nimenrix o MenC-CRM_{197} administrada en el estudio MenACWY-TT-048 a niños que inicialmente recibieron la misma vacuna a los 12-23 meses de edad en el estudio MenACWY-TT- 039. Se administró una única dosis de refuerzo 4 años después de la vacunación inicial. Los resultados se muestran en la Tabla 7 (ver sección 4.4).

Tabla 7: Títulos de ABSc y ABSh después de una única dosis de Nimenrix (o MenC-CRM) en niños de 12-23 meses, persistencia a los 4 años y respuesta después de una dosis de refuerzo 4 años después de la vacunación inicial, y persistencia hasta 6 años después de la vacunación de refuerzo (estudios MenACWY-TT-039/048/102)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	Mes 1[1]	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		Año 4[2] (Antes de dosis de refuerzo con 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)
		(Tras dosis de refuerzo con Nimenrix)[2,3]	214	100% (98,3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	99,5% (97,3; 100)	1343 (1119; 1612)
		5 años después de dosis de refuerzo[4]	137	89,8% (83,4; 94,3)	229 (163; 322)	135	53,3% (44,6; 62,0)	13,2 (9,6; 18,3)
		6 años después de dosis de refuerzo[4]	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	Mes 1[1]	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		Año 4[2] (Antes de dosis de refuerzo con 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)
		(Tras dosis de refuerzo)[2,3]	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15 831 (13 626; 18 394)
		5 años después de dosis de refuerzo[4]	137	80,3% (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3% (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 años después de dosis de refuerzo[4]	134	71,6% (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7% (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
	Vacuna MenC-CRM	Mes 1[1]	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
		Año 4[2] (Antes de dosis de refuerzo con MenC-CRM_{197})	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[2,3]	43	100% (91,8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100% (89,4; 100)	8646 (5887; 12699)
		5 años después de dosis de refuerzo[4]	23	78,3% (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100% (85,2; 100)	241 (139; 420)
		6 años después de dosis de refuerzo[4]	23	65,2% (42,7; 83,6)	33,0 (14,7; 74,2)	23	95,7% (78,1; 99,9)	169 (94,1; 305)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
W-135	Nimenrix	Mes 1[1]	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		Año 4[2] (Antes de dosis de dosis de refuerzo con 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)
		(Tras dosis de refuerzo)[2,3]	215	100% (98,3; 100)	10 950 (9531; 12 579)	192	100% (98,1; 100)	14 411 (12 972; 16 010)
		5 años después de dosis de refuerzo[4]	137	88,3% (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100% (97,3; 100)	327 (276; 388)
		6 años después de dosis de refuerzo[4]	134	85,8% (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5% (94,7; 99,8)	314 (255; 388)
Y	Nimenrix	Mes 1[1]	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		Año 4[2] (Antes de dosis de dosis de refuerzo con 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)
		(Tras dosis de refuerzo)[2,3]	215	100% (98,3; 100)	4585 (4129; 5093)	173	100% (97,9; 100)	6776 (5961; 7701)
		5 años después de dosis de refuerzo[4]	137	92,7% (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8% (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 años después de dosis de refuerzo[4]	134	94,0% (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7% (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

El análisis de la inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para cada punto temporal.

(5) Estudio MenACWY-TT-039
(6) Estudio MenACWY-TT-048
(7) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 4.
(8) Estudio MenACWY-TT-102

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 posprimovacunación y en los laboratorios del PHE, Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.
**análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK y en Neomed en Canadá en puntos temporales del estudio MenACWY-TT-102.

Inmunogenicidad en niños de 2-10 años

En el estudio MenACWY-TT-081, una única dosis de Nimenrix demostró no inferioridad respecto a otra vacuna MenC-CRM autorizada en términos de respuesta vacunal al grupo C [94,8% (IC 95%: 91,4; 97,1) y 95,7% (IC 95%: 89,2; 98,8), respectivamente]. Los GMTs fueron inferiores en el grupo de Nimenrix [2.795 (IC 95%: 2.393; 3.263)] con respecto a las de la vacuna MenC-CRM [5.292 (IC 95%: 3.815; 7.340)].

En el estudio MenACWY-TT-038, una única dosis de Nimenrix demostró no inferioridad respecto a la vacuna ACWY-PS autorizada en términos de respuesta vacunal a los cuatro grupos meningocócicos como se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8: Títulos de ABSc* después de una única dosis de Nimenrix (o ACWY-PS) en niños de 2-10 años (estudio MenACWY-TT-038)

Grupo meningocócico	Nimenrix[1]			Vacuna ACWY-PS[1]		
	N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)
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)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP).
[1]Muestras de sangre tomadas 1 mes después de la vacunación
RV: respuesta vacunal definida como la proporción de sujetos con:
- títulos de ABSc ≥ 32 en sujetos inicialmente seronegativos (es decir, con un título ABSc prevacunación < 8)
- un incremento de al menos 4 veces de los títulos ABSc entre el momento pre- y posvacunación en sujetos inicialmente seropositivos (es decir, con un título ABSc prevacunación ≥ 8)

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK

Se evaluó la persistencia de los títulos de ABS en niños vacunados inicialmente en el estudio MenACWY-TT-081 como se muestra en la Tabla 9 (ver sección 4.4).

Tabla 9: Títulos de ABSc y ABSh hasta 44 meses después de la administración de Nimenrix (o MenC-CRM) en niños de 2-10 años en el momento de la vacunación (estudio MenACWY-TT-088)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal (meses)	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
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)
	Vacuna MenC-CRM	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)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para la persistencia adaptada para cada punto temporal.
*análisis de ABSc realizado en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido
**análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK

Se evaluó la persistencia de los títulos de ABSh 1 año después de la vacunación en niños de 6-10 años que habían sido vacunados inicialmente en el estudio MenACWY-TT-027 (Tabla 10) (ver sección 4.4).

Tabla 10: Títulos de ABSh* después de una única dosis de Nimenrix (o ACWY-PS) en niños de 6-10 años y la persistencia 1 año después de la vacunación (estudios MenACWY-TT-027/028)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	1 mes después de la vacunación (estudio MenACWY-TT-027)			Persistencia a 1 año (estudio MenACWY-TT-028)		
		N(1)	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N(1)	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
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)
	Vacuna 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)
	Vacuna ACWY-PS	38	39,5% (24,0;56,6)	13,1 (5,4;32,0)	31	32,3% (16,7;51,4)	7,7 (3,5;17,3)
W-135	Nimenrix	103	95,1% (89,0;98,4)	133 (99,9;178)	103	100% (96,5;100)	257 (218;302)
	Vacuna 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)
	Vacuna 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)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para persistencia en año 1.
El análisis de ABSh no se realizó para niños de 2 a <6 años (en el momento de la vacunación).
*análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK

Los títulos de ABS se evaluaron durante un período de 10 años en niños vacunados inicialmente con una dosis de Nimenrix o ACWY-PS a los 2-10 años de edad en el estudio MenACWY-TT-027. La persistencia de los títulos de ABS se evaluó en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-032 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-100 (hasta 10 años). El estudio MenACWY-TT-100 también evaluó la respuesta a una única dosis de refuerzo de Nimenrix administrada 10 años tras la vacunación inicial con Nimenrix o ACWY-PS. Los resultados se muestran en la Tabla 11 (ver sección 4.4).

Tabla 11: Títulos de ABSc y ABSh* después de una única dosis de Nimenrix (o ACWY-PS) en niños de 2-10 años, persistencia hasta 10 años y tras dosis de refuerzo administrada 10 años después de la vacunación inicial (estudios MenACWY-TT-027/032/100)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	Mes 1[1]	225	100% (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111[5]	81,1% (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		Año 5[2]	98	90,8% (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	98	79,6% (70,3; 87,1)	107 (66,0; 174)	90	41,1% (30,8; 52,0)	6,5 (4,8; 8,8)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	74	95,9% (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100% (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
	Vacuna ACWY-PS	Mes 1[1]	75	100% (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35[5]	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Año 5[2]	13	15,4% (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	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)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100% (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	Mes 1[1]	225	100% (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107[5]	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Año 5[2]	98	90,8% (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	98	82,7% (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8% (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	74	85,1% (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8% (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100% (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
	Vacuna ACWY-PS	Mes 1[1]	74	100% (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38[5]	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Año 5[2]	13	100% (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	24	79,2% (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100% (85,8; 100)	235 (122; 451)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	17	76,5% (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100% (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94,1% (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
W-135	Nimenrix	Mes 1[1]	225	100% (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107[5]	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Año 5[2]	98	78,6% (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	98	73,5% (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5% (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	74	68,9% (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0% (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100% (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	Vacuna ACWY-PS	Mes 1[1]	75	100% (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35[5]	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		Año 5[2]	13	0% (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	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)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	17	94,1% (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100% (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	Nimenrix	Mes 1[1]	225	100% (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94[5]	83,0% (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		Año 5[2]	98	78,6% (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	98	71,4% (61,4; 80,1)	136 (82,6; 225)	89	65,2% (54,3; 75,0)	40,3 (23,9; 68,1)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100% (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
	Vacuna ACWY-PS	Mes 1[1]	75	100% (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32[5]	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		Año 5[2]	13	7,7% (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/a[6]	--	--
		Año 6[3]	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)
		Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	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)
		(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100% (80,5; 100)	454 (215; 960)

El análisis de la inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para cada punto temporal. Los sujetos con una respuesta insuficiente frente al grupo meningocócico C (definida como títulos de ABS por debajo del corte predefinido del ensayo) recibirían una dosis adicional de la vacuna MenC antes del año 6. Estos sujetos fueron excluidos del análisis en el año 5 pero incluidos en el análisis en los años 6 y 10.

(7) Estudio MenACWY-TT-027
(8) Estudio MenACWY-TT-032
(9) Estudio MenACWY-TT-100
(10) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.
(11) Incluye a niños de 6 a <11 años. El análisis de ABSh no se realizó para niños de 2 a <6 años (en el momento de la vacunación).
(12) Según el protocolo del estudio MenACWY-TT-032, no se determinaron los títulos de ABSh para este grupo de edad en el año 5.

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 mes posprimovacunación y en los laboratorios del PHE en Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.
**análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK y en Neomed en Canadá en puntos temporales del estudio MenACWY-TT-100.

Inmunogenicidad en adolescentes de 11-17 años y adultos ≥ 18 años

En dos ensayos clínicos, realizados en adolescentes de 11-17 años (estudio MenACWY-TT-036) y en adultos de 18-55 años (estudio MenACWY-TT-035), se administró una dosis de Nimenrix o una dosis de la vacuna ACWY-PS.

Nimenrix demostró que era inmunológicamente no inferior a la vacuna ACWY-PS en términos de respuesta vacunal como se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12: Títulos de ABSc* después de una única dosis de Nimenrix (o ACWY-PS) en adolescentes de 11-17 años y adultos de 18-55 años (estudios MenACWY-TT-035/036)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Estudio MenACWY-TT-036 (11-17 años)(1)			Estudio MenACWY-TT-035 (18-55 años)(1)		
		N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	553	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	Vacuna ACWY-PS	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 (11939; 14395)	849	91,5% (89,4; 93,3)	8866 (8011; 9812)
	Vacuna ACWY-PS	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)
	Vacuna ACWY-PS	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)
	Vacuna ACWY-PS	219	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en las cohortes por protocolo (PP).
(1) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes posvacunación.
RV: respuesta vacunal definida como la proporción de sujetos con:
- títulos de ABSc ≥32 para sujetos inicialmente seronegativos (es decir, títulos de ABSc <8 previos a la vacunación)
- al menos un aumento de 4 veces en los títulos de ABSc desde la prevacunación hasta la posvacunación en sujetos inicialmente seropositivos (es decir, con títulos de ABSc ≥8 antes de la vacunación)

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK

Los títulos de ABSc se evaluaron durante un período de 10 años en sujetos vacunados inicialmente con una dosis de Nimenrix o ACWY-PS a los 11 a 17 años de edad en el estudio MenACWY-TT-036. La persistencia de los títulos de ABSc se evaluó en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-043 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-101 (hasta 10 años). El estudio MenACWY-TT-101 también evaluó

la respuesta a una única dosis de refuerzo de Nimenrix administrada 10 años después de la vacunación inicial con Nimenrix o ACWY-PS. Los resultados se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13: Títulos de ABSc* después de una única dosis de Nimenrix (o ACWY-PS) en adolescentes de 11-17 años, persistencia hasta 10 años y tras dosis de refuerzo administrada 10 años después de la vacunación inicial (estudios MenACWY-TT-036/043/101)

Grupo meningocócico	Punto temporal	Nimenrix			Vacuna ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Mes 1[1]	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	Año 3[2]	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	Año 5[2]	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93.0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	Mes 1[1]	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	Año 3[2]	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91;1)	390 (262; 580)
	Año 5[2]	236	88,6% (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391; 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Mes 1[1]	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	Año 3[2]	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	Año 5[2]	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)

Grupo meningocócico	Punto temporal	Nimenrix			Vacuna ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
Y	Mes 1[1]	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	Año 3[2]	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	Año 5[2]	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	Año 10[3] (Antes de dosis de refuerzo)	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(Tras dosis de refuerzo)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para cada punto temporal.

(5) Estudio MenACWY-TT-036
(6) Estudio MenACWY-TT-043
(7) Estudio MenACWY-TT-101
(8) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 mes tras la primovacunación y en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.

Se evaluó la persistencia de ABSh hasta 5 años después de la vacunación en adolescentes y adultos vacunados inicialmente en el estudio MenACWY-TT-052 como se muestra en la Tabla 14 (ver sección 4.4).

Tabla 14: Títulos de ABSh* después de una única dosis de Nimenrix en adolescentes y adultos de 11-25 años y persistencia hasta 5 años después de la vacunación (estudios MenACWY-TT-052/059)

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

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para la persistencia adaptada para cada punto temporal.

(3) Estudio MenACWY-TT-052
(4) Estudio MenACWY-TT-059

*análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK

Los títulos de ABSc se evaluaron durante un período de 10 años en sujetos vacunados inicialmente con una dosis de Nimenrix o ACWY-PS a los 11 a 55 años de edad en el estudio MenACWY-TT-015. La persistencia de los títulos de ABSc se evaluó en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-020 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-99 (hasta 10 años). El estudio MenACWY-TT-099 también evaluó la

respuesta a una única dosis de refuerzo de Nimenrix administrada 10 años después de la vacunación inicial con Nimenrix o ACWY-PS. Los resultados se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Títulos de ABSc* después de una única dosis de Nimenrix (o ACWY-PS) en adolescentes y adultos de 11-55 años, persistencia hasta 10 años y tras dosis de refuerzo administrada 10 años después de la vacunación inicial (estudios MenACWY-TT-015/020/099)

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

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para cada punto temporal en el primer mes y a los 5 años tras vacunación y dosis de refuerzo a la cohorte por protocolo (PP).

(5) Estudio MenACWY-TT-015
(6) Estudio MenACWY-TT-020
(7) Estudio MenACWY-TT-099
(8) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.
*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 mes posprimovacunación y en los laboratorios del PHE, Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.

En un estudio aparte (MenACWY-TT-085), se administró una única dosis de Nimenrix a 194 adultos libaneses a partir de 56 años de edad (incluyendo 133 con edades entre 56-65 años y 61 mayores de 65 años). El porcentaje de sujetos con títulos ABSc (medidos en los laboratorios de GSK) ≥ 128 antes de la vacunación osciló entre el 45% (grupo C) y el 62% (grupo Y). En conjunto, 1 mes después de la vacunación, el porcentaje de sujetos vacunados con títulos ABSc ≥ 128 osciló entre el 93% (grupo C) y el 97% (grupo Y). En el subgrupo de edad de mayores de 65 años, el porcentaje de sujetos vacunados con títulos ABSc ≥ 128 1 mes después de la vacunación osciló entre el 90% (grupo A) y el 97% (grupo Y).

Respuesta de refuerzo para sujetos vacunados previamente con una vacuna antimeningocócica conjugada frente a *Neisseria meningitidis*

La vacunación de refuerzo en sujetos previamente vacunados con una vacuna antimeningocócica monovalente (MenC-CRM) o conjugada cuadrivalente (Men ACWY-TT) se estudió en sujetos desde los 12 meses de edad en adelante que habían recibido una dosis de refuerzo. Se observaron robustas respuestas anamnésicas al antígeno de la primera vacuna (ver Tablas 6, 7, 11, 13 y 15).

Respuesta a Nimenrix en sujetos vacunados previamente con una vacuna polisacarídica no conjugada frente a *Neisseria meningitidis*

En el estudio MenACWY-TT-021 realizado en sujetos de 4,5 a 34 años, se comparó la inmunogenicidad de Nimenrix administrada entre 30 y 42 meses después de la vacunación con una vacuna ACWY-PS y la inmunogenicidad de Nimenrix administrada a sujetos de la misma edad que no habían sido vacunados con ninguna vacuna antimeningocócica en los 10 años anteriores. Se observó una respuesta inmune (título ABSc ≥ 8) frente a los cuatro grupos meningocócicos en todos los sujetos independientemente de la historia de vacunación meningocócica. Los GMTs de ABSc fueron significativamente menores en los sujetos que habían recibido una dosis de la vacuna ACWY-PS entre 30 y 42 meses antes de recibir Nimenrix, pero el 100% de los sujetos alcanzaron títulos ABSc ≥ 8 frente a todos los grupos (A, C, W-135, Y) (ver sección 4.4).

Niños (entre 2 y 17 años) con asplenia anatómica o funcional

El estudio MenACWY-TT-084 comparó las respuestas inmunes a dos dosis de Nimenrix administradas con 2 meses de diferencia en 43 sujetos de entre 2-17 años con asplenia anatómica o funcional y 43 sujetos de la misma edad con función esplénica normal. Un mes después de la primera dosis de la vacuna y 1 mes después de la segunda dosis, porcentajes similares de sujetos en los dos grupos tuvieron títulos de ABSc ≥8 y ≥128 y títulos de ABSh ≥4 y ≥8.

Inmunogenicidad después de dos dosis de Nimenrix a los 3 y 12 meses de edad

En el estudio C0921062, los lactantes recibieron una única dosis primaria a los 3 meses de edad, seguida de una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. Una única dosis primaria administrada a los 3 meses de edad indujo títulos de ABSc robustos frente a los cuatro grupos meningocócicos, determinados por el porcentaje de personas con títulos de ABSc ≥8 y GMT. Una dosis de refuerzo indujo respuestas robustas frente a los cuatro grupos meningocócicos. Los resultados se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16: Títulos de ABSc antes y después de la vacunación con dos dosis a los 3 y 12 meses de edad (estudio C0921062)

Grupo meningocócico	Punto temporal	ABSc*		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Antes de dosis 1	128	0,0% (0,0; 2,8)	4,0 (4,0; 4,0)
	Tras dosis 1[(1)]	124	82,3% (74,4; 88,5)	54,7 (41,1; 72,9)
	Antes de dosis de refuerzo	125	33,6% (25,4; 42,6)	9,9 (7,6; 13,0)
	Tras dosis de refuerzo[(1)]	128	100% (97,2; 100)	1818 (1498; 2207)
C	Antes de dosis 1	128	4,7% (1,7; 9,9)	4,4 (4,0; 4,7)
	Tras dosis 1[(1)]	124	91,1% (84,7; 95,5)	108 (81,3; 143)
	Antes de dosis de refuerzo	125	64,8% (55,8; 73,1)	21,8 (16,1; 29,5)
	Tras dosis de refuerzo[(1)]	128	100% (97,2; 100)	1300 (1052; 1605)
W	Antes de dosis 1	128	0,8% (0,0; 4,3)	4,1 (3,9; 4,3)
	Tras dosis 1[(1)]	124	89,5% (82,7; 94,3)	202 (150; 274)
	Antes de dosis de refuerzo	125	67,2% (58,2; 75,3)	21,7 (16,3; 28,9)
	Tras dosis de refuerzo[(1)]	128	100% (97,2; 100)	2714 (2233; 3299)
Y	Antes de dosis 1	128	7,8% (3,8; 13,9)	5,0 (4,3; 5,8)
	Tras dosis 1[(1)]	124	90,3% (83,7; 94,9)	187 (142; 248)
	Antes de dosis de refuerzo	125	66,4% (57,4; 74,6)	24,5 (18,0; 33,4)
	Tras dosis de refuerzo[(1)]	128	100% (97,2; 100)	1667 (1394; 1994)

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios de la Health Security Agency del Reino Unido (UKHSA)
[(1)] muestras de sangre tomadas 1 mes tras la vacunación
Los datos de la variable secundaria de ABSc no se incluyen en la tabla porque se dispone de datos limitados.

Impacto de una dosis única de Nimenrix

En 2018, los Países Bajos añadieron Nimenrix al programa nacional de inmunización con una dosis única para niños a los 14 meses de edad para reemplazar la vacuna conjugada frente al meningococo C. Ese mismo año también se inició una campaña de captación con una dosis única de Nimenrix para adolescentes de 14 a 18 años, que se convirtió en rutinaria en 2020 y dio lugar a un programa nacional de inmunización para niños y adolescentes. En dos años, la incidencia de enfermedad meningocócica producida por los grupos C, W e Y se redujo significativamente en un 100% (IC del 95%: 14, 100) en personas de 14 a 18 años de edad, un 85% (IC del 95%: 32, 97) en todas las edades elegibles para la vacuna (efecto directo) y un 50% (IC del 95%: 28, 65) en las edades no elegibles para recibir la vacuna (efecto indirecto). El efecto de Nimenrix se debió principalmente a una reducción de la enfermedad del grupo W.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de tolerancia local, toxicidad aguda, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo y estudios de fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Sacarosa
Trometamol

Disolvente:

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

4 años

El vial sin abrir es estable durante 72 horas cuando se conserva a una temperatura entre 0 °C y 2 °C o entre 8 °C y 25 °C. Transcurrido este plazo, Nimenrix se debe utilizar o desechar. Esta información tiene como objetivo orientar a los profesionales sanitarios solo en caso de que se produzca una desviación temporal de la temperatura.

Tras la reconstitución:

Tras la reconstitución, la vacuna debe administrarse rápidamente. Aunque no se recomienda retrasar su administración, se ha demostrado que es estable durante 8 horas a 30 °C tras la reconstitución. No administrar la vacuna si no se usa en el plazo de 8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.
Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo) y disolvente en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo).
Tamaño de envase de 50.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la reconstitución de la vacuna con el disolvente en viales

Nimenrix se debe reconstituir añadiendo todo el contenido del vial de disolvente al vial que contiene el polvo.

1. Retirar todo el contenido del vial de disolvente y añadir el disolvente al polvo.
2. Agitar bien la mezcla hasta que el polvo esté completamente disuelto en el disolvente.

La vacuna reconstituida es una solución transparente incolora.
Se debe inspeccionar visualmente el contenido de la vacuna reconstituida para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación del aspecto físico antes de su administración. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.
Tras la reconstitución, la vacuna debe administrarse rápidamente.

Se debe utilizar una aguja nueva para administrar la vacuna.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/767/008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 abril 2012
Fecha de la última renovación: 16 febrero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante de los principios activos biológicos

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 V8F8
Irlanda

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
1 VIAL Y 1 JERINGA PRECARGADA SIN AGUJA
1 VIAL Y 1 JERINGA PRECARGADA CON 2 AGUJAS
10 VIALES Y 10 JERINGAS PRECARGADAS SIN AGUJAS
10 VIALES Y 10 JERINGAS PRECARGADAS CON 20 AGUJAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nimenrix polvo y disolvente para solución inyectable en jeringa precargada
Vacuna conjugada frente a meningococo de los grupos A, C, W-135 e Y

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene 5 microgramos de polisacáridos de *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarosa
Trometamol
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable en jeringa precargada

1 vial: polvo
1 jeringa precargada: disolvente
1 dosis (0,5 ml)

10 viales: polvo
10 jeringas precargadas: disolvente
10 x 1 dosis (0,5 ml)

1 vial: polvo
1 jeringa precargada: disolvente
2 agujas
1 dosis (0,5 ml)

10 viales: polvo
10 jeringas precargadas: disolvente
20 agujas
10 x 1 dosis (0,5 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intramuscular.

Agitar bien antes de usar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.
Tras la reconstitución, administrar rápidamente.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/767/001 – envase de 1 sin aguja
EU/1/12/767/002 – envase de 10 sin agujas
EU/1/12/767/003 – envase de 1 con 2 agujas
EU/1/12/767/004 - envase de 10 con 20 agujas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
50 VIALES DE POLVO Y 50 VIALES DE DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nimenrix polvo y disolvente para solución inyectable en viales
Vacuna conjugada frente a meningococo de los grupos A, C, W-135 e Y

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene 5 microgramos de polisacáridos de *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarosa
Trometamol
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable en viales
50 viales: polvo
50 viales: disolvente
50 x 1 dosis (0,5 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intramuscular.
Agitar bien antes de usar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz
Tras la reconstitución, administrar rápidamente.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/767/008 – envase de 50

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
JERINGA PRECARGADA CON DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Nimenrix
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis (0,5 ml)

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
VIAL CON DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Nimenrix
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis (0,5 ml)

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
VIAL CON POLVO DEL CONJUGADO DE MENACWY

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Polvo para Nimenrix
Conjugado de MenACWY
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Nimenrix polvo y disolvente para solución inyectable en jeringa precargada
Vacuna conjugada frente a meningococo de los grupos A, C, W-135 e Y

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que reciba esta vacuna, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o su hijo y no debe dárselo a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Este prospecto se ha escrito asumiendo que la persona que va a recibir la vacuna es la que lo va a leer. No obstante, la vacuna se puede administrar a adultos y niños, de modo que es posible que usted lo lea por su hijo.

Contenido del prospecto

1. Qué es Nimenrix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Nimenrix
3. Cómo se administra Nimenrix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nimenrix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Nimenrix y para qué se utiliza

Qué es Nimenrix y para que se utiliza
Nimenrix es una vacuna que ayuda a proteger frente a las infecciones causadas por la bacteria (germen) llamada *"Neisseria meningitidis"* de los tipos A, C, W-135 e Y.
"Neisseria meningitidis" de los tipos A, C, W-135 e Y puede producir enfermedades graves tales como:
- meningitis – una infección del tejido que recubre el cerebro y la médula espinal.
- septicemia – una infección de la sangre.

Estas infecciones se transmiten fácilmente de una persona a otra y, si no se tratan, pueden ocasionar la muerte.
Nimenrix puede administrarse a adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de las 6 semanas de edad.

Cómo funciona Nimenrix
Nimenrix ayuda a su organismo a producir su propia protección (anticuerpos) frente a las bacterias. Estos anticuerpos le ayudan a protegerse frente a las enfermedades.

Nimenrix únicamente le protegerá frente a las infecciones causadas por la bacteria *"Neisseria meningitidis"* de los tipos A, C, W-135 e Y.

2. Qué necesita saber antes de recibir Nimenrix

No deben administrarle Nimenrix si:
- es alérgico a los principios activos o a alguno de los demás componentes de esta vacuna (incluidos en la sección 6).
  Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción cutánea con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o de la lengua. **Acuda a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos signos.**

Si no está seguro, hable con su médico o enfermero antes de que le administren Nimenrix.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren esta vacuna si:
- tiene una infección con fiebre elevada (de más de 38 °C). Si este es su caso, no deben administrarle la vacuna hasta que se encuentre mejor. Una infección de poca importancia, como un resfriado, no debería ser un problema. No obstante, consulte antes con su médico o enfermero.
- tiene un problema de coagulación o le aparecen cardenales con facilidad.

Si se encuentra en cualquiera de las circunstancias anteriores (o no está seguro), consulte con su médico o enfermero antes de que le administren Nimenrix.

Puede que Nimenrix no proteja por completo a todos los vacunados. Si usted tiene un sistema inmune débil (por ejemplo, debido a una infección por VIH o a medicamentos que afectan al sistema inmune) es posible que no se beneficie al máximo de la vacunación con Nimenrix.

Antes o después de cualquier inyección, podría producirse un desmayo (especialmente en los adolescentes), por lo que debe informar a su médico o enfermero si usted o su hijo se ha desmayado en anteriores ocasiones tras la administración de una inyección.

Otros medicamentos y Nimenrix
Informe a su médico o enfermero si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluyendo otras vacunas y medicamentos adquiridos sin receta.

Puede que Nimenrix no sea tan eficaz si está utilizando medicamentos que afecten a su sistema inmune.

En lactantes, Nimenrix se puede administrar simultáneamente con vacunas combinadas difteria – tétanos – tosferina acelular (DTPa), incluyendo tosferina acelular (DTPa) con hepatitis B, poliovirus inactivado o *Haemophilus influenzae* tipo b (VHB, IPV o Hib), como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib y la vacuna conjugada antineumocócica 10-valente.

Desde 1 año de edad y mayores, Nimenrix se puede administrar al mismo tiempo que con alguna de las siguientes vacunas: hepatitis A (VHA) y hepatitis B (VHB), la vacuna del sarampión-paperas-rubeola (SRP, triple vírica), la vacuna del sarampión-paperas-rubeola-varicela (SRPV), la vacuna conjugada antineumocócica 10-valente o la vacuna antigripal estacional no adyuvada.

En el segundo año de vida, Nimenrix también se puede administrar al mismo tiempo con difteria – tétanos – tosferina acelular (DTPa), incluyendo tosferina acelular (DTPa) con hepatitis B, poliovirus inactivado o *Haemophilus influenzae* tipo b (VHB, IPV o Hib), como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib y la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente.

En personas de entre 9 y 25 años, Nimenrix se puede administrar al mismo tiempo que la vacuna del virus del papiloma humano [tipos 16 y 18] y una vacuna combinada de difteria (contenido de antígeno reducido), tétanos y tosferina acelular.

Siempre que sea posible, la administración de Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico, como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib, se realizará al mismo tiempo o Nimenrix se administrará al menos un mes antes que la vacuna que contenga toxoide tetánico.

Cada vacuna se administrará en lugares de inyección diferentes.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada, cree que podría estar embarazada, tiene intención de quedarse embarazada, o está en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de recibir Nimenrix.

Conducción y uso de máquinas
No es probable que Nimenrix afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas. No obstante, no conduzca o use máquinas si no se encuentra bien.

Nimenrix contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis: esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo se administra Nimenrix

Su médico o enfermero le administrará Nimenrix.
Nimenrix siempre se inyecta en un músculo, normalmente en la parte superior del brazo o muslo.

Primovacunación

Lactantes de 6 semanas a menos de 6 meses de edad
Dos inyecciones administradas con 2 meses de diferencia, por ejemplo a los 2 y 4 meses de edad (la primera inyección se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad).

Lactantes de 6 meses de edad, niños, adolescentes y mayores
Una inyección.

Dosis de refuerzo

Lactantes de 6 semanas a menos de 12 meses de edad:
Una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad, al menos 2 meses después de la última dosis de Nimenrix.

Personas previamente vacunadas de 12 meses de edad y mayores:
Informe a su médico si le han administrado anteriormente una inyección de otra vacuna antimeningocócica distinta de Nimenrix.
Su médico le indicará si necesita una inyección adicional de Nimenrix y cuándo la necesita, especialmente si usted o su hijo:
- recibió la primera dosis a los 6-14 meses de edad y podría tener un riesgo aumentado de infección causada por *Neisseria meningitidis* de los tipos W-135 o Y
- recibió la dosis hace más de un año aproximadamente y podría tener riesgo de infección causada por *Neisseria meningitidis* del tipo A
- recibió la primera dosis a los 12-23 meses de edad y podría tener un riesgo aumentado de infección causada por *Neisseria meningitidis* de los tipos A, C, W-135 o Y

Se le informará cuando debe regresar usted o su hijo para que le administren su próxima inyección. Si usted o su hijo no recibe una de las inyecciones programadas, es importante que solicite otra cita.

Asegúrese de que usted o su hijo termina el ciclo completo de vacunación.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden ocurrir los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden ocurrir con más de 1 de cada 10 dosis de la vacuna):
- fiebre
- cansancio (fatiga)

- dolor de cabeza
- sensación de adormecimiento
- pérdida de apetito
- sensación de irritabilidad
- hinchazón, dolor y enrojecimiento en el lugar en el que se administró la inyección.

Frecuentes (pueden ocurrir hasta con 1 de cada 10 dosis de la vacuna):
- cardenales (hematomas) en el lugar en el que se administró la inyección
- problemas de estómago y de digestión, tales como diarrea, vómitos y náuseas.
- erupción (lactantes)

Poco frecuentes (pueden ocurrir hasta con 1 de cada 100 dosis de la vacuna):
- erupción
- habones
- picor
- llanto no habitual
- sensación de mareo
- músculos doloridos
- dolor en los brazos o en las piernas
- malestar general
- dificultad para dormir
- sensibilidad disminuida, especialmente en la piel
- reacciones en el lugar en el que se administró la inyección, tales como picor, sensación de calor o entumecimiento o aparición de un bulto duro
- reacción alérgica

Raros (pueden ocurrir hasta con 1 de cada 1.000 dosis de la vacuna):
- ataques (convulsiones) relacionados con una fiebre elevada

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- hinchazón en el lugar de la inyección y enrojecimiento; esto puede afectar a un área extensa de la extremidad donde se administra la vacuna
- ganglio linfático inflamado
- reacción alérgica grave

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Nimenrix

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.
- No congelar.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nimenrix

- Los principios activos son:
  Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo A[1]	5 microgramos
Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo C[1]	5 microgramos
Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo W-135[1]	5 microgramos
Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo Y[1]	5 microgramos
[1]conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora	44 microgramos

- Los demás componentes son:
  - En el polvo: sacarosa y trometamol
  - En el disolvente: cloruro de sodio (ver sección 2 "Nimenrix contiene sodio") y agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
Nimenrix es un polvo y disolvente para solución inyectable.
Nimenrix se suministra como un polvo o pasta de color blanco en un vial de vidrio de una sola dosis y un disolvente transparente e incoloro en una jeringa precargada.
Ambos deben mezclarse antes de su uso. La apariencia de la vacuna mezclada será una solución transparente e incolora.
Nimenrix está disponible en envases de 1 o 10 con o sin agujas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Fabricante responsable de la liberación de los lotes:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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 Unlimited Company
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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

La vacuna sólo debe administrarse por vía intramuscular. No administrar por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.

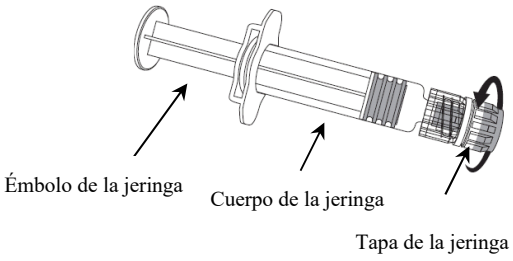
Si Nimenrix se administra al mismo tiempo que otras vacunas, se deben utilizar lugares de inyección diferentes.

Nimenrix no se debe mezclar con otras vacunas.

Instrucciones para la reconstitución de la vacuna con el disolvente en jeringa precargada:

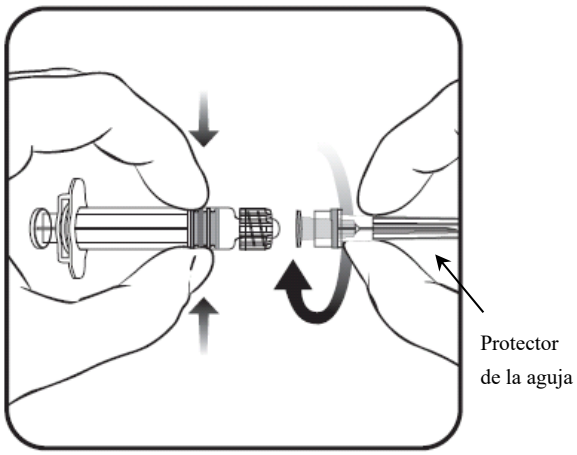
Nimenrix se debe reconstituir añadiendo todo el contenido de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo.
Para saber cómo insertar la aguja en la jeringa, véase el dibujo explicativo. No obstante, la jeringa facilitada con Nimenrix puede ser ligeramente diferente (sin rosca de tornillo) a la jeringa descrita en el dibujo. En tal caso, la aguja deberá insertarse sin enroscar.

1. Desenrosque la tapa de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj sujetando el **cuerpo** de la jeringa con la otra mano (evite sostener el émbolo de la jeringa).



2. Inserte la aguja en la jeringa y a continuación, gírela en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee (ver dibujo).

3. Retire el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil.



4. Añada el disolvente al polvo. Después de añadir el disolvente al polvo, debe agitar bien la mezcla hasta que el polvo esté completamente disuelto en el disolvente.

La vacuna reconstituida es una solución transparente incolora.

Se debe inspeccionar visualmente el contenido de la vacuna reconstituida para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación del aspecto físico antes de su administración. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.
Tras la reconstitución, la vacuna debe administrarse rápidamente.

Se debe utilizar una aguja nueva para administrar la vacuna.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Nimenrix polvo y disolvente para solución inyectable en viales
Vacuna conjugada frente a meningococo de los grupos A, C, W-135 e Y

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que reciba esta vacuna, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o su hijo y no debe dárselo a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Este prospecto se ha escrito asumiendo que la persona que va a recibir la vacuna es la que lo va a leer. No obstante, la vacuna se puede administrar a adultos y niños, de modo que es posible que usted lo lea por su hijo.

Contenido del prospecto
1. Qué es Nimenrix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Nimenrix
3. Cómo se administra Nimenrix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nimenrix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Nimenrix y para qué se utiliza

Qué es Nimenrix y para que se utiliza
Nimenrix es una vacuna que ayuda a proteger frente a las infecciones causadas por la bacteria (germen) llamada *"Neisseria meningitidis"* de los tipos A, C, W-135 e Y.
"Neisseria meningitidis" de los tipos A, C, W-135 e Y puede producir enfermedades graves tales como:
- meningitis – una infección del tejido que recubre el cerebro y la médula espinal.
- septicemia – una infección de la sangre.

Estas infecciones se transmiten fácilmente de una persona a otra y, si no se tratan, pueden ocasionar la muerte.
Nimenrix puede administrarse a adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de las 6 semanas de edad.

Cómo funciona Nimenrix
Nimenrix ayuda a su organismo a producir su propia protección (anticuerpos) frente a las bacterias. Estos anticuerpos le ayudan a protegerse frente a las enfermedades.

Nimenrix únicamente le protegerá frente a las infecciones causadas por la bacteria *"Neisseria meningitidis"* de los tipos A, C, W-135 e Y.

2. Qué necesita saber antes de recibir Nimenrix

No deben administrarle Nimenrix si:
- es alérgico a los principios activos o a alguno de los demás componentes de esta vacuna (incluidos en la sección 6).
  Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción cutánea con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o de la lengua. **Acuda a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos signos.**

Si no está seguro, hable con su médico o enfermero antes de que le administren Nimenrix.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren esta vacuna si:
- tiene una infección con fiebre elevada (de más de 38 °C). Si este es su caso, no deben administrarle la vacuna hasta que se encuentre mejor. Una infección de poca importancia, como un resfriado, no debería ser un problema. No obstante, consulte antes con su médico o enfermero.
- tiene un problema de coagulación o le aparecen cardenales con facilidad.

Si se encuentra en cualquiera de las circunstancias anteriores (o no está seguro), consulte con su médico o enfermero antes de que le administren Nimenrix.

Puede que Nimenrix no proteja por completo a todos los vacunados. Si usted tiene un sistema inmune débil (por ejemplo, debido a una infección por VIH o a medicamentos que afectan al sistema inmune) es posible que no se beneficie al máximo de la vacunación con Nimenrix.

Antes o después de cualquier inyección, podría producirse un desmayo (especialmente en los adolescentes), por lo que debe informar a su médico o enfermero si usted o su hijo se ha desmayado en anteriores ocasiones tras la administración de una inyección.

Otros medicamentos y Nimenrix
Informe a su médico o enfermero si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluyendo otras vacunas y medicamentos adquiridos sin receta.

Puede que Nimenrix no sea tan eficaz si está utilizando medicamentos que afecten a su sistema inmune.

En lactantes, Nimenrix se puede administrar simultáneamente con vacunas combinadas difteria – tétanos – tosferina acelular (DTPa), incluyendo tosferina acelular (DTPa) con hepatitis B, poliovirus inactivado o *Haemophilus influenzae* tipo b (VHB, IPV o Hib), como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib y la vacuna conjugada antineumocócica 10-valente.

Desde 1 año de edad y mayores, Nimenrix se puede administrar al mismo tiempo que con alguna de las siguientes vacunas: hepatitis A (VHA) y hepatitis B (VHB), la vacuna del sarampión-paperas-rubeola (SRP, triple vírica), la vacuna del sarampión-paperas-rubeola-varicela (SRPV), la vacuna conjugada antineumocócica 10-valente o la vacuna antigripal estacional no adyuvada.

En el segundo año de vida, Nimenrix también se puede administrar al mismo tiempo con difteria – tétanos – tosferina acelular (DTPa), incluyendo tosferina acelular (DTPa) con hepatitis B, poliovirus inactivado o *Haemophilus influenzae* tipo b (VHB, IPV o Hib), como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib y la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente.

En personas de entre 9 y 25 años, Nimenrix se puede administrar al mismo tiempo que la vacuna del virus del papiloma humano [tipos 16 y 18] y una vacuna combinada de difteria (contenido de antígeno reducido), tétanos y tosferina acelular.

Siempre que sea posible, la administración de Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico, como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib, se realizará al mismo tiempo o Nimenrix se administrará al menos un mes antes que la vacuna que contenga toxoide tetánico.

Cada vacuna se administrará en lugares de inyección diferentes.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada, cree que podría estar embarazada, tiene intención de quedarse embarazada, o está en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de recibir Nimenrix.

Conducción y uso de máquinas
No es probable que Nimenrix afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas. No obstante, no conduzca o use máquinas si no se encuentra bien.

Nimenrix contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis: esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo se administra Nimenrix

Su médico o enfermero le administrará Nimenrix.
Nimenrix siempre se inyecta en un músculo, normalmente en la parte superior del brazo o muslo.

Primovacunación

Lactantes de 6 semanas a menos de 6 meses de edad
Dos inyecciones administradas con 2 meses de diferencia, por ejemplo a los 2 y 4 meses de edad (la primera inyección se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad).

Lactantes de 6 meses de edad, niños, adolescentes y mayores
Una inyección.

Dosis de refuerzo

Lactantes de 6 semanas a menos de 12 meses de edad:
Una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad, al menos 2 meses después de la última dosis de Nimenrix.

Personas previamente vacunadas de 12 meses de edad y mayores:
Informe a su médico si le han administrado anteriormente una inyección de otra vacuna antimeningocócica distinta de Nimenrix.
Su médico le indicará si necesita una inyección adicional de Nimenrix y cuándo la necesita, especialmente si usted o su hijo:
- recibió la primera dosis a los 6-14 meses de edad y podría tener un riesgo aumentado de infección causada por *Neisseria meningitidis* de los tipos W-135 o Y
- recibió la dosis hace más de un año aproximadamente y podría tener riesgo de infección causada por *Neisseria meningitidis* del tipo A
- recibió la primera dosis a los 12-23 meses de edad y podría tener un riesgo aumentado de infección causada por *Neisseria meningitidis* de los tipos A, C, W-135 o Y

Se le informará cuando debe regresar usted o su hijo para que le administren su próxima inyección. Si usted o su hijo no recibe una de las inyecciones programadas, es importante que solicite otra cita. Asegúrese de que usted o su hijo termina el ciclo completo de vacunación.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden ocurrir los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden ocurrir con más de 1 de cada 10 dosis de la vacuna):
- fiebre
- cansancio (fatiga)
- dolor de cabeza

- sensación de adormecimiento
- pérdida de apetito
- sensación de irritabilidad
- hinchazón, dolor y enrojecimiento en el lugar en el que se administró la inyección.

Frecuentes (pueden ocurrir hasta con 1 de cada 10 dosis de la vacuna):
- cardenales (hematomas) en el lugar en el que se administró la inyección
- problemas de estómago y de digestión, tales como diarrea, vómitos y náuseas.
- erupción (lactantes)

Poco frecuentes (pueden ocurrir hasta con 1 de cada 100 dosis de la vacuna):
- erupción
- habones
- picor
- llanto no habitual
- sensación de mareo
- músculos doloridos
- dolor en los brazos o en las piernas
- malestar general
- dificultad para dormir
- sensibilidad disminuida, especialmente en la piel
- reacciones en el lugar en el que se administró la inyección, tales como picor, sensación de calor o entumecimiento o aparición de un bulto duro
- reacción alérgica

Raros (pueden ocurrir hasta con 1 de cada 1.000 dosis de la vacuna):
- ataques (convulsiones) relacionados con una fiebre elevada

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- hinchazón en el lugar de la inyección y enrojecimiento; esto puede afectar a un área extensa de la extremidad donde se administra la vacuna
- ganglio linfático inflamado
- reacción alérgica grave

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Nimenrix

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.
- No congelar.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nimenrix

- Los principios activos son:
  Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo A[1]	5 microgramos
Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo C[1]	5 microgramos
Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo W-135[1]	5 microgramos
Polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo Y[1]	5 microgramos
[1]conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora	44 microgramos

- Los demás componentes son:
  En el polvo: sacarosa y trometamol
  En el disolvente: cloruro de sodio (ver sección 2 "Nimenrix contiene sodio") y agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
Nimenrix es un polvo y disolvente para solución inyectable.
Nimenrix se suministra como un polvo o pasta de color blanco en un vial de vidrio de una sola dosis y un disolvente transparente e incoloro en un vial.
Ambos deben mezclarse antes de su uso. La apariencia de la vacuna mezclada será una solución transparente e incolora.
Nimenrix está disponible en un envase de 50.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Fabricante responsable de la liberación de los lotes:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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 Unlimited Company
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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

La vacuna sólo debe administrarse por vía intramuscular. No administrar por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.

Si Nimenrix se administra al mismo tiempo que otras vacunas, se deben utilizar lugares de inyección diferentes.

Nimenrix no se debe mezclar con otras vacunas.

Instrucciones para la reconstitución de la vacuna con el disolvente en viales:

Nimenrix se debe reconstituir añadiendo todo el contenido del vial de disolvente al vial que contiene el polvo.

1. Retire todo el contenido del vial de disolvente y añada el disolvente al vial de polvo
2. Agite bien la mezcla hasta que el polvo esté completamente disuelto en el disolvente.

La vacuna reconstituida es una solución transparente incolora.
Se debe inspeccionar visualmente el contenido de la vacuna reconstituida para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación del aspecto físico antes de su administración. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.
Tras la reconstitución, la vacuna debe administrarse rápidamente.

Se debe utilizar una aguja nueva para administrar la vacuna.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.