

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nimenrix poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie
Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W₁₃₅ et Y

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient :

Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe A ¹	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe C ¹	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe W-135 ¹	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe Y ¹	5 microgrammes
¹ conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice	44 microgrammes

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.
La poudre ou la poudre agglomérée est blanche.
Le solvant est transparent et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nimenrix est indiqué dans l'immunisation active des sujets à partir de 6 semaines contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W₁₃₅ et Y.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Nimenrix doit être utilisé selon les recommandations officielles disponibles.

Primovaccination

Nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 6 mois : deux doses, chacune de 0,5 ml, doivent être administrées en respectant un intervalle de 2 mois entre les deux doses.

Nourrissons à partir de 6 mois, enfants, adolescents et adultes : une dose unique de 0,5 ml doit être administrée.

Une dose de primovaccination supplémentaire de Nimenrix peut être jugée appropriée chez certains sujets (voir rubrique 4.4).

Doses de rappel

Une fois le schéma de primovaccination terminé chez les nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 12 mois, une dose de rappel doit être administrée à l'âge de 12 mois en respectant un intervalle d'au moins 2 mois après la dernière vaccination par Nimenrix (voir rubrique 5.1).

Chez les sujets âgés de 12 mois et plus précédemment vaccinés, une dose de rappel de Nimenrix peut être administrée s'ils ont reçu une primovaccination avec un vaccin méningococcique polyosidique conjugué ou non conjugué (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Mode d'administration

La vaccination doit être effectuée par injection intramusculaire seulement.

Chez les nourrissons, le site d'injection recommandé est la partie antérolatérale de la cuisse. Chez les sujets à partir de 1 an, le site d'injection recommandé est la partie antérolatérale de la cuisse ou le muscle deltoïde (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Nimenrix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée.

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée d'une évaluation des antécédents médicaux (en particulier des vaccinations antérieures et de l'éventuelle apparition d'effets indésirables) et d'un examen clinique.

Il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance, dans le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Maladie intercurrente

La vaccination par Nimenrix doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile sévère aiguë. La présence d'une infection bénigne, comme un rhume, ne doit pas conduire à un report de la vaccination.

Syncope

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs symptômes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Thrombocytopénie et troubles de la coagulation

Nimenrix doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir suite à l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

Immunodéficience

Une réponse immunitaire adéquate peut ne pas être obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou chez les patients immunodéprimés.

Les personnes présentant des déficits familiaux en complément (par exemple, des déficits en C5 ou C3) et les personnes recevant des traitements inhibant l'activation terminale du complément (par exemple, l'éculizumab) ont un risque accru de maladie invasive due à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W₁₃₅ et Y, même si elles développent des anticorps après la vaccination avec Nimenrix.

Protection contre les infections méningococciques

Nimenrix protégera uniquement contre *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W₁₃₅ et Y. Le vaccin ne protégera pas contre les autres groupes de *Neisseria meningitidis*.

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Effet des immunisations antérieures avec un vaccin méningococcique polyosidique

Les sujets ayant antérieurement reçu un vaccin méningococcique polyosidique non conjugué et vaccinés par Nimenrix 30 à 42 mois plus tard ont eu des Moyennes Géométriques des Titres en anticorps (MGT), mesurées par un test d'activité sérique bactéricide utilisant du complément de lapin (rSBA), plus faibles que les sujets n'ayant pas reçu de vaccin méningococcique dans les 10 années précédentes (voir rubrique 5.1). La pertinence clinique de cette observation est inconnue.

Effet des anticorps anti toxine tétaniques pré-vaccinaux

La tolérance et l'immunogénicité de Nimenrix ont été évaluées lorsqu'il était administré séquentiellement ou coadministré avec un vaccin contenant les anatoxines diphtériques et tétaniques, la coqueluche acellulaire, le virus poliomyélitique inactivé (type 1, 2 et 3), l'antigène de surface de l'hépatite B et l'*Haemophilus influenzae* type b phosphate de polyribosylribitol conjugué à l'anatoxine tétanique (DTCaP-HepB/Hib) durant la seconde année de vie. L'administration de Nimenrix un mois après le vaccin DTCaP-HepB/Hib a conduit à des MGT rSBA contre les groupes A, C et W-135 plus faibles par rapport à la co-administration (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de cette observation est inconnue.

Réponse immunitaire chez les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 12 mois

Une dose unique administrée à 6 mois a été associée à des titres plus faibles du test d'activité sérique bactéricide utilisant du complément humain (hSBA) pour les groupes W-135 et Y, comparativement à trois doses administrées à 2, 4 et 6 mois (voir rubrique 5.1). La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Si un nourrisson âgé de 6 mois à moins de 12 mois est supposé être exposé à un risque particulier de maladie méningococcique invasive due à une exposition aux groupes W-135 et Y, il peut être envisagé d'administrer une seconde dose de primovaccination de Nimenrix après un intervalle de 2 mois.

Réponses immunitaires chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 14 mois

Les enfants en bas-âge âgés de 12 à 14 mois présentaient des réponses rSBA similaires aux groupes A, C, W-135 et Y un mois après une dose de Nimenrix ou un mois après deux doses de Nimenrix administrées à deux mois d'intervalle.

Une dose unique était associée à des titres hSBA plus faibles pour les groupes W-135 et Y par rapport aux deux doses administrées à deux mois d'intervalle. Des réponses similaires aux groupes A et C ont été observées après une ou deux doses (voir rubrique 5.1). La pertinence clinique de ces données est inconnue. Si un enfant en bas-âge est jugé particulièrement à risque de développer une infection méningococcique invasive après l'exposition aux groupes W-135 et Y, il peut être envisagé d'administrer une deuxième dose de Nimenrix après un intervalle de deux mois. Concernant la décroissance des anticorps dirigés contre les groupes A et C après une première dose de Nimenrix chez les enfants âgés de 12 à 23 mois, voir Persistance des titres en anticorps sériques bactéricides.

Persistance des titres en anticorps sériques bactéricides

Suite à l'administration de Nimenrix il y a une décroissance des titres en anticorps sériques bactéricides contre le groupe A quand le test a utilisé du hSBA (voir rubrique 5.1). La pertinence clinique de la décroissance des titres en anticorps hSBA contre le groupe A est inconnue. Cependant, si un sujet est considéré particulièrement à risque d'exposition au groupe A et a reçu une dose de Nimenrix environ plus d'un an auparavant, l'administration d'une dose de rappel peut être envisagée.

Une diminution des titres en anticorps a été observée au fil du temps pour les groupes A, C, W-135 et Y. La pertinence clinique de cette décroissance des titres en anticorps est inconnue. Une dose de rappel pourra être envisagée chez les sujets vaccinés en bas-âge et restant exposés à un risque élevé de maladies méningococciques dues aux groupes A, C, W-135 ou Y (voir rubrique 5.1).

Effet de Nimenrix sur les concentrations en anticorps anti-tétaniques

Bien qu'une augmentation des concentrations en anticorps anti toxine tétanique (TT) ait été observée après la vaccination avec Nimenrix, Nimenrix ne se substitue pas à la vaccination antitétanique.

L'administration de Nimenrix de façon concomitante ou un mois avant un vaccin contenant de la TT durant la seconde année de vie n'altère pas la réponse à la TT et n'affecte pas significativement la tolérance. Aucune donnée n'est disponible chez les sujets de plus de 2 ans.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Chez les nourrissons, Nimenrix peut être coadministré avec les vaccins combinés DTCaP-HepB/Hib et avec le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent.

À partir de 1 an et plus, Nimenrix peut être coadministré avec les vaccins suivants : vaccins hépatite A (HepA) et hépatite B (HepB), vaccin rougeole-oreillon-rubéole (ROR), vaccin rougeole-oreillon-rubéole-varicelle (RORV), vaccin pneumococcique conjugué 10-valent ou vaccin grippal saisonnier sans adjuvant.

Durant la seconde année de vie, Nimenrix peut également être coadministré avec les vaccins combinés diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), incluant les vaccins combinés DTCa avec l'hépatite B, la poliomyélite inactivée ou *Haemophilus influenzae* de type b (HepB, P ou Hib), tel que le vaccin DTCaP-HepB/Hib et le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.

Chez les sujets âgés de 9 à 25 ans, Nimenrix peut être coadministré avec le vaccin bivalent contre le papillomavirus humain [types 16 et 18], recombinant (HPV2).

Quand cela est possible, Nimenrix et un vaccin contenant de la TT, tel que le vaccin DTCaP-HepB/Hib, doivent être coadministrés ou Nimenrix doit être administré au moins un mois avant le vaccin contenant la TT.

Un mois après la coadministration avec un vaccin pneumococcique conjugué 10-valent, des Moyennes Géométriques des Concentrations en anticorps (MGC) et des MGT OPA (activité fonctionnelle opsonisante) plus faibles ont été observées pour un sérotype pneumococcique (18C conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice). La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Il n'y a eu aucun impact de la coadministration sur les réponses immunitaires pour les neuf autres sérotypes pneumococciques.

Un mois après la coadministration avec un vaccin combiné adsorbé contenant l'anatoxine tétanique, une dose réduite d'anatoxine diphtérique et la valence anticoquelucheuse acellulaire (dTCa) chez des sujets âgés de 9 à 25 ans, des MGC plus faibles ont été observées pour chaque antigène coquelucheux (anatoxine coquelucheuse [AC], hémagglutinine filamenteuse [FHA] et pertactine [PRN]). Plus de 98 % des sujets présentaient des concentrations anti-AC, anti-FHA ou anti-PRN supérieures aux seuils limites des tests. La pertinence clinique de ces observations était inconnue. La coadministration n'a eu aucun impact sur la réponse immunitaire de Nimenrix ou sur les antigènes tétaniques ou diphtériques du vaccin dTCa.

Si Nimenrix doit être coadministré avec un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents.

Il est possible qu'une réponse adéquate ne soit pas obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'expérience d'utilisation de Nimenrix chez la femme enceinte est limitée.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Nimenrix doit être utilisé durant la grossesse seulement quand cela est clairement nécessaire, et que les avantages possibles l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si Nimenrix est excrété dans le lait maternel.

Nimenrix doit être utilisé durant l'allaitement seulement si les avantages possibles l'emportent sur les risques potentiels.

Fécondité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été effectuée sur les effets de Nimenrix sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, certains effets mentionnés dans la rubrique 4.8 "Effets indésirables" peuvent affecter la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La tolérance de Nimenrix présentée dans le tableau ci-dessous repose sur deux ensembles de données issus d'études cliniques comme suit :

- Une analyse combinée de données provenant de 9 621 sujets ayant reçu une dose unique de Nimenrix. Ce total incluait 3 079 enfants en bas-âge (12 mois à 23 mois), 909 enfants âgés de 2 à 5 ans, 990 enfants âgés de 6 à 10 ans, 2 317 adolescents (11 à 17 ans) et 2 326 adultes (de 18 à 55 ans).
- Des données issues d'une étude menée chez des nourrissons âgés de 6 à 12 semaines au moment de l'administration de la première dose (étude MenACWY-TT-083), au cours de laquelle 1 052 sujets ont reçu au moins une dose d'une première série de 2 ou 3 doses de Nimenrix et 1 008 sujets ont reçu une dose de rappel environ à l'âge de 12 mois.

Des données de sécurité ont également été évaluées dans une étude distincte, au cours de laquelle une dose unique de Nimenrix a été administrée à 274 sujets âgés de 56 ans et plus.

Effets indésirables locaux et généraux

Dans les tranches d'âges 6-12 semaines et 12-14 mois, après l'administration de 2 doses de Nimenrix à 2 mois d'intervalle, les première et seconde doses ont été associées à une réactogénicité locale et systémique similaire.

Le profil des effets indésirables locaux et généraux d'une dose de rappel de Nimenrix administrée à des sujets âgés de 12 mois à 30 ans après une primovaccination avec Nimenrix ou d'autres vaccins méningococciques polysidiques conjugués ou non conjugués était similaire au profil des effets indésirables locaux et généraux observé après une primovaccination avec Nimenrix, à l'exception de symptômes gastro-intestinaux (incluant diarrhées, vomissements et nausées), qui étaient très fréquents chez les sujets âgés de 6 ans et plus.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les catégories de fréquence suivantes:

Très fréquent : ($\geq 1/10$)
 Fréquent : ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
 Peu fréquent : ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)
 Rare : ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)
 Très rare : ($< 1/10\ 000$)

Le Tableau 1 présente les effets indésirables rapportés au cours des études menées chez les sujets âgés de 6 semaines à 55 ans et lors de l'expérience post-commercialisation. Les effets indésirables rapportés chez les sujets âgés de plus de 55 ans ont été similaires à ceux observés chez les adultes plus jeunes.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des effets indésirables par classe de systèmes d'organes		
Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité
	Peu fréquent	Insomnie Pleurs
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence Céphalées
	Peu fréquent	Hypoesthésie Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhées Vomissements Nausées*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Prurit Éruption cutanée**
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Myalgies Douleur aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre Gonflement au site d'injection Douleur au site d'injection et Rougeur au site d'injection Fatigue
	Fréquent	Hématome au site d'injection*
	Peu fréquent	Malaise Induration au site d'injection Prurit au site d'injection Chaleur au site d'injection Anesthésie au site d'injection

	Fréquence indéterminée***	Cedème étendu du membre au site d'injection, fréquemment associé à un érythème, impliquant parfois l'articulation adjacente ou un œdème du membre entier vacciné
--	---------------------------	--

*Les effets indésirables « nausées » et « hématome au site d'injection » sont survenus à une fréquence définie comme « peu fréquent » chez les nourrissons

**L'effet indésirable « éruption cutanée » est survenu à la fréquence définie comme « fréquent » chez les nourrissons

***EI identifié lors de l'expérience post-commercialisation

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins antiméningococciques, code ATC : J07AH08

Mécanisme d'action

Les anticorps anti-capsulaires contre les méningocoques protègent contre les maladies méningococciques via leur activité bactéricide médiée par le complément. Nimenrix induit la production d'anticorps bactéricides contre les polysides capsulaires de *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W₁₃₅ et Y, mesurés par des tests d'activité sérique bactéricide utilisant du rSBA ou du hSBA.

Immunogénicité chez les nourrissons

Deux études cliniques ont été menées chez les nourrissons, MenACWY-TT-083 et MenACWY-TT-087.

Au cours de l'étude MenACWY-TT-083, la première dose a été administrée à l'âge de 6 à 12 semaines, la deuxième dose a été administrée après un intervalle de 2 mois et une troisième dose (de rappel) a été administrée à l'âge de 12 mois environ. Un vaccin DTCaP-HepB/Hib et un vaccin pneumococcique conjugué 10-valent ont été coadministrés. Nimenrix a induit une réponse en anticorps bactéricides contre les quatre groupes de méningocoques. La réponse contre le groupe C était non inférieure à celle induite par les vaccins enregistrés MenC-CRM et MenC-TT en termes de pourcentages avec des titres rSBA ≥ 8 à un mois après l'administration de la seconde dose. Voir Tableau 2.

Tableau 2 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA* et hSBA) chez les nourrissons après deux doses administrées à 2 mois d'intervalle et après une dose de rappel à 12 mois (essai MenACWY-TT-083)**

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

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte « according to protocol » (ATP) principale pour l'immunogénicité.

* test rSBA effectué par les laboratoires de Santé Publique d'Angleterre (PHE) au Royaume-Uni

** test hSBA effectué dans les laboratoires GSK

⁽¹⁾ échantillon de sang prélevé entre 21 et 48 jours post vaccination

Les données issues de l'étude MenACWY-TT-083 étayent l'extrapolation des données d'immunogénicité et de posologie aux nourrissons âgés de 12 semaines à moins de 6 mois.

Au cours de l'étude MenACWY-TT-087, les nourrissons ont reçu soit une dose unique de primovaccination à 6 mois suivie d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois (le vaccin DTCaP-Hib et le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent étaient coadministrés au moment des deux vaccinations) soit trois doses de primovaccination à 2, 4 et 6 mois suivies d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois. La dose unique de primovaccination administrée à 6 mois a induit de fortes réponses rSBA pour les groupes A, C, W-135 et Y, mesurées par le pourcentage des sujets ayant des titres rSBA ≥ 8 , qui étaient comparables aux réponses observées après la dernière dose du schéma de primovaccination à 3 doses. Une dose de rappel a induit une forte réponse contre les quatre groupes de méningocoques, qui était comparable entre les deux schémas de primovaccination.

La réponse en anticorps bactéricides chez les nourrissons âgés de 6 mois, mesurée un mois après la dose unique de primovaccination, avant la dose de rappel, et un mois après la dose de rappel, sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA* et hSBA**) chez les nourrissons après une dose à 6 mois et après une dose de rappel à 15-18 mois (étude MenACWY-TT-087)							
Groupe de méningocoques		rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (IC 95%)	MGT(IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
A	Après la dose 1 ⁽¹⁾	163	98,80% (95,6 ; 99,9)	1332,9 (1035,2 ; 1716,2)	59	98,30% (90,9 ; 100)	271 (206 ; 355)
	Avant la dose de rappel	131	81,70% (74 ; 87,9)	125,3 (84,4 ; 186,1)	71	66,20% (54 ; 77)	21 (14 ; 32)
	Après la dose de rappel ⁽¹⁾	139	99,30% (96,1 ; 100)	2762,3 (2310,3 ; 3302,8)	83	100% (95,7 ; 100)	1416 (1140 ; 1758)
C	Après la dose 1 ⁽¹⁾	163	99,40% (96,6 ; 100)	591,6 (482,3 ; 725,8)	66	100% (94,6 ; 100)	523 (382 ; 717)
	Avant la dose de rappel	131	65,60% (56,9 ; 73,7)	27,4 (20,6 ; 36,6)	78	96,20% (89,2 ; 99,2)	151 (109 ; 210)
	Après la dose de rappel ⁽¹⁾	139	99,30% (96,1 ; 100)	2525,2 (2102,1 ; 3033,3)	92	100% (96,1 ; 100)	13360 (10953 ; 16296)
W	Après la dose 1 ⁽¹⁾	163	93,90% (89 ; 97)	1255,9 (917 ; 1720)	47	87,20% (74,3 ; 95,2)	137 (78 ; 238)
	Avant la dose de rappel	131	77,90% (69,8 ; 84,6)	63,3 (45,6 ; 87,9)	53	100% (93,3 ; 100)	429 (328 ; 559)
	Après la dose de rappel ⁽¹⁾	139	100% (97,4 ; 100)	3144,7 (2636,9 ; 3750,4)	59	100% (93,9 ; 100)	9016 (7045 ; 11537)
Y	Après la dose 1 ⁽¹⁾	163	98,80% (95,6 ; 99,9)	1469,9 (1186,5 ; 1821)	52	92,30% (81,5 ; 97,9)	195 (118 ; 323)
	Avant la dose de rappel	131	88,50% (81,8 ; 93,4)	106,4 (76,4 ; 148,1)	61	98,40% (91,2 ; 100)	389 (292 ; 518)
	Après la dose de rappel ⁽¹⁾	139	100% (97,4 ; 100)	2748,6 (2301,4 ; 3282,6)	69	100% (94,8 ; 100)	5978 (4747 ; 7528)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte « according to protocol » (ATP) principale pour l'immunogénicité.

* test rSBA effectué par les laboratoires de Santé Publique d'Angleterre (PHE) au Royaume-Uni

** test hSBA effectué à Neomed, Laval, Canada

⁽¹⁾ échantillon de sang prélevé 1 mois post vaccination

L'activité sérique bactéricide a aussi été mesurée, en utilisant le hSBA comme critère secondaire. Bien que des réponses similaires aient été observées pour les groupes A et C avec les deux schémas de vaccination, une dose unique de primovaccination chez les nourrissons âgés de 6 mois a été associée à des réponses hSBA plus faibles pour les groupes W-135 et Y, mesurées par le pourcentage des patients dont les titres hSBA étaient ≥ 8 [87,2 % (IC 95 % : 74,3, 95,2) et 92,3 % (IC 95 % : 81,5, 97,9), respectivement] comparativement aux 3 doses de primovaccination administrées à 2, 4 et 6 mois [100 % (IC 95 % : 96,6, 100) et 100 % (IC 95 % : 97,1, 100), respectivement] (voir rubrique 4.4). Après une dose de rappel, les titres hSBA pour les quatre sérogroupes étaient comparables entre les deux schémas vaccinaux.

Immunogénicité chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 23 mois

Dans les essais cliniques MenACWY-TT-039 et MenACWY-TT-040, une dose unique de Nimenrix a induit des réponses rSBA contre les 4 groupes de méningocoques, avec une réponse contre le groupe C comparable à celle induite par le vaccin enregistré MenC-CRM en termes de pourcentages avec des titres rSBA ≥ 8 (Tableau 4).

Tableau 4 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA*) chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 23 mois

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	Essai MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾			Essai MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
A	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	vaccin MenC-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W ₁₃₅	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur les cohortes ATP pour l'immunogénicité.

⁽¹⁾ échantillon de sang prélevé entre 42 et 56 jours post vaccination

⁽²⁾ échantillon de sang prélevé entre 30 et 42 jours post vaccination

* testé dans les laboratoires GSK

Dans l'essai MenACWY-TT-039, l'activité sérique bactéricide a également été mesurée, en utilisant du hSBA, comme critère secondaire (Tableau 5).

Tableau 5 : Réponse en anticorps bactéricides (hSBA*) chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 23 mois

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

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour l'immunogénicité.

⁽¹⁾ échantillon de sang prélevé entre 42 et 56 jours post vaccination

* testé dans les laboratoires GSK

Dans l'essai ACWY-TT-104, la réponse immunitaire après une ou deux doses de Nimenrix administrées à 2 mois d'intervalle a été évaluée un mois après la dernière immunisation. Nimenrix a induit des réponses bactéricides contre les quatre groupes qui étaient similaires en termes de % avec un titre rSBA ≥ 8 et des MGT après une ou deux doses (Tableau 6).

Tableau 6 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA)* chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 14 mois

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	Délai	Essai MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
A	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	180	97,8% (94,4 ; 99,4)	1437 (1118 ; 1847)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	158	96,8% (92,8 ; 99,0)	1275 (970 ; 1675)
		Après la dose 2	150	98,0% (94,3 ; 99,6)	1176 (922 ; 1501)
C	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	179	95,0% (90,7 ; 97,7)	452 (346 ; 592)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	157	95,5% (91,0 ; 98,2)	369 (281 ; 485)
		Après la dose 2	150	98,7% (95,3 ; 99,8)	639 (522 ; 783)
W-135	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	180	95,0% (90,8 ; 97,7)	2120 (1601 ; 2808)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	158	94,9% (90,3 ; 97,8)	2030 (1511 ; 2728)
		Après la dose 2	150	100% (97,6 ; 100)	3533 (2914 ; 4283)

Y	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	180	92,8% (88,0 ; 96,1)	952 (705 ; 1285)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	157	93,6% (88,6 ; 96,9)	933 (692 ; 1258)
		Après la dose 2	150	99,3% (96,3 ; 100)	1134 (944 ; 1360)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte « according to protocol » (ATP) pour l'immunogénicité.

⁽¹⁾ échantillon de sang prélevé entre 21 et 48 jours post vaccination

* testé dans les laboratoires de Public Health England laboratories

Dans l'essai MenACWY-TT-104, l'activité sérique bactéricide a également été mesurée, en utilisant le hSBA, comme critère secondaire. Nimenrix a induit des réponses bactéricides contre les groupes W-135 et Y qui étaient supérieures en termes de % avec un titre hSBA ≥ 8 après l'administration de deux doses, comparativement à une dose. Des réponses similaires en termes de % avec un titre hSBA ≥ 8 ont été observées avec les groupes A et C (Tableau 7).

Tableau 7 : Réponse en anticorps bactéricides (hSBA)* chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 14 mois

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	Délai	Essai MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
A	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	74	95,9% (88,6 ; 99,2)	118 (87 ; 160)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	66	97,0% (89,5 ; 99,6)	133 (98 ; 180)
		Après la dose 2	66	97,0% (89,5 ; 99,6)	170 (126 ; 230)
C	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	78	98,7% (93,1 ; 100)	152 (105 ; 220)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	70	95,7% (88,0 ; 99,1)	161 (110 ; 236)
		Après la dose 2	69	100% (94,8 ; 100)	1753 (1278 ; 2404)
W-135	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	72	62,5% (50,3 ; 73,6)	27 (16 ; 47)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	61	68,9% (55,7 ; 80,1)	26 (16 ; 43)
		Après la dose 2	70	97,1% (90,1 ; 99,7)	757 (550 ; 1041)

Y	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	71	67,6% (55,5 ; 78,20)	41 (24 ; 71)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	56	64,3% (50,4 ; 76,6)	32 (18 ; 58)
		Après la dose 2	64	95,3% (86,9 ; 99,0)	513 (339 ; 775)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte « according to protocol » (ATP) pour l'immunogénicité.

⁽¹⁾ échantillon de sang prélevé entre 21 et 48 jours post vaccination

* testé dans les laboratoires GSK

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée par les tests rSBA et hSBA jusqu'à 5 ans chez les enfants primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-027 (Tableau 8).

Tableau 8 : Données de persistance à 5 ans chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 23 mois au moment de la vaccination (essai MenACWY-TT-032 ; extension de l'étude 027)

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

La persistance de l'immunogénicité a été analysée sur la cohorte ATP à 5 ans. Un biais de sélection principalement lié à la revaccination des sujets ayant des titres rSBA du groupe C <8 et à leur exclusion au(x) temps d'analyse suivant(s) peut avoir conduit à une surestimation des titres.

* test rSBA effectué par les laboratoires PHE au Royaume-Uni.

** testé dans les laboratoires GSK

Immunogénicité chez les enfants âgés de 2 à 10 ans

Dans l'essai MenACWY-TT-081, la non-infériorité de Nimenrix par rapport à un autre vaccin enregistré MenC-CRM a été démontrée en termes de réponse vaccinale pour le groupe C [94,8% (IC 95% : 91,4 ; 97,1) et 95,7% (IC 95% : 89,2 ; 98,8) respectivement] ; les MGT ont été inférieures dans le groupe Nimenrix [2795 (IC 95% : 2393 ; 3263)] *versus* le vaccin MenC-CRM [5292 (IC 95% : 3815 ; 7340)].

Dans l'essai MenACWY-TT-038, la non-infériorité de Nimenrix par rapport au vaccin enregistré ACWY-PS a été démontrée en termes de réponse vaccinale pour les 4 groupes (A, C, W₁₃₅ et Y) (Voir Tableau 9).

Tableau 9 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA*) à Nimenrix et au vaccin ACWY-PS chez les enfants âgés de 2 à 10 ans 1 mois après la vaccination (essai MenACWY-TT-038)

Groupe de méningocoques	Nimenrix			vaccin ACWY-PS		
	N	RV (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	MGT (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)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour l'immunogénicité.

RV: réponse vaccinale définie comme le pourcentage de sujets avec :

- des titres rSBA ≥ 32 pour les sujets initialement séronégatifs (i.e. titre rSBA pré-vaccinal < 8)
- une multiplication au moins par 4 des titres rSBA entre les périodes pré- et post-vaccinale pour les sujets initialement séropositifs (i.e. titre rSBA pré-vaccinal ≥ 8)

* testé dans les laboratoires GSK

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée chez les enfants primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-081 (Tableau 10).

Tableau 10 : Données de persistance à 44 mois chez des enfants âgés de 2 à 10 ans au moment de la vaccination (essai MenACWY-TT-088 ; extension de l'étude 081)

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	Temps d'analyse (mois)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (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)
	Vaccin 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)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour la persistance, adaptée à chaque temps d'analyse.

* test rSBA effectué par les laboratoires PHE au Royaume-Uni.

** testé dans les laboratoires GSK

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée par le test hSBA 1 an après la vaccination chez des enfants âgés de 6 à 10 ans primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-027 (Tableau 11) (voir rubrique 4.4).

Tableau 11 : Données à 1 mois post-vaccination et persistance à 1 an (hSBA*) après la vaccination chez les enfants âgés de 6 à 10 ans

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	1 mois post-vaccination (essai MenACWY-TT-027)			Persistance à 1 an (essai MenACWY-TT-028)		
		N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (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)
	ACWY-PS	35	25,7% (12,5;43,3)	4,1 (2,6;6,5)	35	5,7% (0,7;19,2)	2,5 (1,9;3,3)
C	Nimenrix	101	89,1% (81,3;94,4)	156 (99,3;244)	105	95,2% (89,2;98,4)	129 (95,4;176)
	ACWY-PS	38	39,5% (24,0;56,6)	13,1 (5,4;32,0)	31	32,3% (16,7;51,4)	7,7 (3,5;17,3)
W ₁₃₅	Nimenrix	103	95,1% (89,0;98,4)	133 (99,9;178)	103	100% (96,5;100)	257 (218;302)
	ACWY-PS	35	34,3% (19,1;52,2)	5,8 (3,3;9,9)	31	12,9% (3,6;29,8)	3,4 (2,0;5,8)
Y	Nimenrix	89	83,1% (73,7;90,2)	95,1 (62,4;145)	106	99,1% (94,9;100)	265 (213;330)
	ACWY-PS	32	43,8% (26,4;62,3)	12,5 (5,6;27,7)	36	33,3% (18,6;51,0)	9,3 (4,3;19,9)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour la persistance.

* testé dans les laboratoires GSK

Immunogénicité chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans et les adultes ≥ 18 ans

Dans 2 essais cliniques réalisés chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans (essai MenACWY-TT-036) et des adultes âgés de 18 à 55 ans (essai MenACWY-TT-035), une dose de Nimenrix ou une dose de vaccin ACWY-PS a été administrée.

La non-infériorité immunologique de Nimenrix par rapport au vaccin ACWY-PS a été démontrée en termes de réponse vaccinale telle que définie ci-dessus (Tableau 12).

Tableau 12 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA*) à Nimenrix et au vaccin ACWY-PS chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans et les adultes ≥ 18 ans 1 mois après la vaccination

Essai (tranche d'âge)	Groupe de méningocoques	Nimenrix			vaccin ACWY-PS		
		N	RV (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	MGT (IC 95%)
Essai MenACWY-TT-036 (11-17 ans)	A	553	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	191	77,5% (70,9; 83,2)	2947 (2612; 3326)
	C	642	97,4% (95,8; 98,5)	13110 (11939; 14395)	211	96,7% (93,3; 98,7)	8222 (6807; 9930)
	W ₁₃₅	639	96,4%	8247	216	87,5%	2633

Essai (tranche d'âge)	Groupe de méningo -coques	Nimenrix			vaccin ACWY-PS		
		N	RV (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	MGT (IC 95%)
			(94,6; 97,7)	(7639; 8903)		(82,3; 91,6)	(2299; 3014)
	Y	657	93,8% (91,6; 95,5)	14086 (13168; 15069)	219	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)
Essai MenACWY -TT-035 (18-55 ans)	A	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)	252	69,8% (63,8; 75,4)	2127 (1909; 2370)
	C	849	91,5% (89,4; 93,3)	8866 (8011; 9812)	288	92,0% (88,3; 94,9)	7371 (6297; 8628)
	W ₁₃₅	860	90,2% (88,1; 92,1)	5136 (4699; 5614)	283	85,5% (80,9; 89,4)	2461 (2081; 2911)
	Y	862	87,0% (84,6; 89,2)	7711 (7100; 8374)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur les cohortes ATP pour l'immunogénicité.

RV: réponse vaccinale

* testé dans les laboratoires GSK

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée jusqu'à 5 ans après la vaccination chez des adolescents primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-036 (Tableau 13).

Tableau 13 : Données de persistance à 5 ans (rSBA*) chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans lors de la vaccination

Groupe de méningo coques	Temps d'analyse (Années)	Nimenrix			Vaccin ACWY-PS		
		N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
A	3	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	5	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
C	3	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	5	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
W-135	3	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	5	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
Y	3	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	5	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour la persistance adaptée pour chaque temps d'analyse.

* test rSBA effectué par les laboratoires PHE au Royaume-Uni.

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée par le test hSBA jusqu'à 5 ans après la vaccination chez des adolescents et des adultes primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-052 (Tableau 14) (voir rubrique 4.4).

Tableau 14 : Données à 1 mois post-vaccination (essai MenACWY-TT-052) et persistance à 5 ans (hSBA*) après la vaccination (essai MenACWY-TT-059) chez des adolescents et des adultes âgés de 11 à 25 ans

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

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour la persistance, adaptée à chaque temps d'analyse.

* testé dans les laboratoires GSK

Dans une étude séparée (MenACWY-TT-085), une dose unique de Nimenrix a été administrée à 194 adultes libanais âgés de 56 ans et plus (incluant 133 sujets âgés de 56 à 65 ans et 61 sujets âgés de plus de 65 ans). Le pourcentage de sujets avec des titres rSBA (mesurés dans les laboratoires GSK) ≥ 128 avant vaccination allait de 45% (groupe C) à 62% (groupe Y). Globalement, un mois après la vaccination, le pourcentage de sujets vaccinés avec des titres rSBA ≥ 128 allait de 93% (groupe C) à 97% (groupe Y). Dans le sous-groupe des sujets âgés de plus de 65 ans, le pourcentage de sujets vaccinés avec des titres rSBA ≥ 128 , un mois après la vaccination, allait de 90% (groupe A) à 97% (groupe Y).

Réponse à la dose de rappel chez les sujets ayant antérieurement reçu un vaccin polyosidique conjugué contre *Neisseria meningitidis*

L'administration d'une dose de rappel de Nimenrix chez les sujets primovaccinés avec un vaccin monovalent (MenC-CRM) ou un vaccin quadrivalent méningococcique conjugué (MenACWY-TT) a été étudiée chez les sujets à partir de l'âge de 12 mois ayant reçu une dose de rappel. Des réponses anamnestiques robustes aux antigènes ont été observées lors de la primovaccination.

Réponse à Nimenrix chez les sujets ayant antérieurement reçu un vaccin polyosidique non conjugué contre *Neisseria meningitidis*

Dans l'essai MenACWY-TT-021 réalisé chez des sujets âgés de 4,5 à 34 ans, l'immunogénicité de Nimenrix administré entre 30 et 42 mois après une vaccination par le vaccin ACWY-PS a été comparée à celle de Nimenrix administré à des sujets appariés à l'âge et n'ayant pas reçu de vaccin méningococcique durant les 10 années précédentes. Une réponse immunitaire (titre rSBA ≥ 8) a été observée contre tous les groupes (A, C, W₁₃₅, Y) chez tous les sujets quel que soit leur antécédent de vaccination méningococcique. Les MGT rSBA ont été significativement plus faibles chez les sujets ayant reçu une dose du vaccin ACWY-PS 30 à 42 mois avant Nimenrix, cependant, 100% des sujets ont atteint des titres rSBA ≥ 8 pour les 4 groupes de méningocoques (A, C, W-135, Y) (voir rubrique 4.4).

Enfants (2 à 17 ans) présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle

L'étude MenACWY-TT-084 a comparé la réponse immunitaire à deux doses de Nimenrix administrées à deux mois d'intervalle chez 43 sujets âgés de 2 à 17 ans présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle et chez 43 sujets du même âge ayant une fonction splénique normale. Un mois après la première dose du vaccin et un mois après la seconde dose du vaccin, une proportion équivalente de sujets des deux groupes a atteint des titres rSBA $\geq 1:8$ et $\geq 1:128$ et des titres hSBA $\geq 1:4$ et $\geq 1:8$.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de tolérance locale, de toxicité aiguë, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction/ développement et de fécondité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre:

Saccharose
Trométamol

Solvant :

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Après reconstitution :

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé rapidement. Bien qu'il ne soit pas recommandé d'attendre, la stabilité a été démontrée pendant 8 heures à 30°C après reconstitution. Si le vaccin n'est pas utilisé dans les 8 heures, ne pas l'administrer.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°et 8° C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) et solvant en seringue préremplie munie d'un piston (caoutchouc butyle)
Présentations de 1 et 10 avec ou sans aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

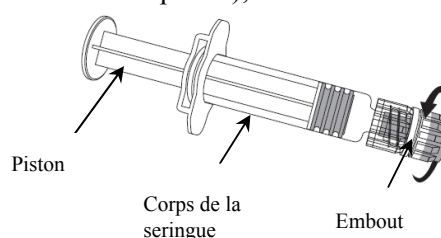
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la reconstitution du vaccin avec le solvant présenté en seringue préremplie

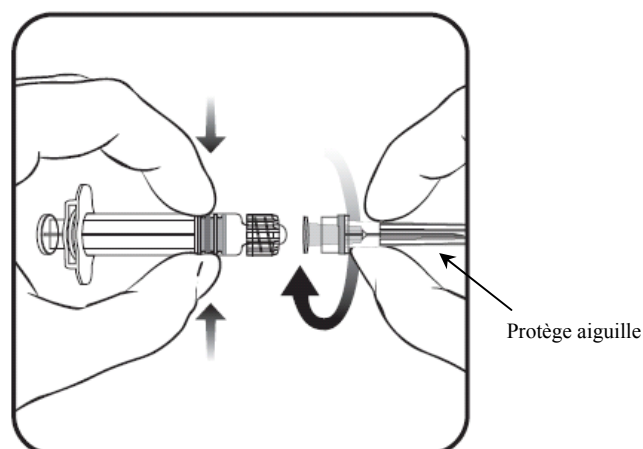
Nimenrix doit être reconstitué en ajoutant la totalité du contenu de la seringue préremplie de solvant dans le flacon contenant la poudre.

Pour fixer l'aiguille à la seringue, se référer à l'illustration ci-dessous. Cependant, la seringue fournie avec Nimenrix peut être légèrement différente (sans le pas de vis) de la seringue décrite dans l'illustration. Dans ce cas, l'aiguille peut être fixée sans visser.

1. En tenant le **corps** de la seringue d'une main (en évitant de tenir le piston), dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



2. Pour fixer l'aiguille sur la seringue, visser l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à sentir un blocage (voir l'illustration).
3. Enlever le protège aiguille, ce qui peut être parfois un peu difficile.



4. Ajouter le solvant à la poudre. Après l'ajout du solvant à la poudre, le mélange doit être bien agité jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute dans le solvant.

Le vaccin reconstitué est une solution transparente et incolore.

Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de toute particule étrangère et/ou tout changement de son aspect physique, avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le vaccin.

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé rapidement.

Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour administrer le vaccin.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 avril 2012
Date du dernier renouvellement : 16 février 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nimenrix poudre et solvant pour solution injectable en ampoule
Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W₁₃₅ et Y

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient :

Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe A ¹	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe C ¹	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe W-135 ¹	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe Y ¹	5 microgrammes
¹ conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice	44 microgrammes

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.
La poudre ou la poudre agglomérée est blanche.
Le solvant est transparent et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nimenrix est indiqué dans l'immunisation active des sujets à partir de 6 semaines contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W₁₃₅ et Y.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Nimenrix doit être utilisé selon les recommandations officielles disponibles.

Primovaccination

Nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 6 mois : deux doses, chacune de 0,5 ml, doivent être administrées en respectant un intervalle de 2 mois entre les deux doses.

Nourrissons à partir de 6 mois, enfants, adolescents et adultes : une dose unique de 0,5 ml doit être administrée.

Une dose de primovaccination supplémentaire de Nimenrix peut être jugée appropriée chez certains sujets (voir rubrique 4.4).

Doses de rappel

Une fois le schéma de primovaccination terminé chez les nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 12 mois, une dose de rappel doit être administrée à l'âge de 12 mois en respectant un intervalle d'au moins 2 mois après la dernière vaccination par Nimenrix (voir rubrique 5.1).

Chez les sujets âgés de 12 mois et plus précédemment vaccinés, une dose de rappel de Nimenrix peut être administrée s'ils ont reçu une primovaccination avec un vaccin méningococcique polysidique conjugué ou non conjugué (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Mode d'administration

La vaccination doit être effectuée par injection intramusculaire seulement.

Chez les nourrissons, le site d'injection recommandé est la partie antérolatérale de la cuisse. Chez les sujets à partir de 1 an, le site d'injection recommandé est la partie antérolatérale de la cuisse ou le muscle deltoïde (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Nimenrix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée.

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée d'une évaluation des antécédents médicaux (en particulier des vaccinations antérieures et de l'éventuelle apparition d'effets indésirables) et d'un examen clinique.

Il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance, dans le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Maladie intercurrente

La vaccination par Nimenrix doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile sévère aiguë. La présence d'une infection bénigne, comme un rhume, ne doit pas conduire à un report de la vaccination.

Syncope

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs symptômes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Thrombocytopénie et troubles de la coagulation

Nimenrix doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir suite à l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

Immunodéficiences

Une réponse immunitaire adéquate peut ne pas être obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou chez les patients immunodéprimés.

Les personnes présentant des déficits familiaux en complément (par exemple, des déficits en C5 ou C3) et les personnes recevant des traitements inhibant l'activation terminale du complément (par exemple, l'éculizumab) ont un risque accru de maladie invasive due à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W₁₃₅ et Y, même si elles développent des anticorps après la vaccination avec Nimenrix.

Protection contre les infections méningococciques

Nimenrix protégera uniquement contre *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W₁₃₅ et Y. Le vaccin ne protégera pas contre les autres groupes de *Neisseria meningitidis*.

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Effet des immunisations antérieures avec un vaccin méningococcique polysidique

Les sujets ayant antérieurement reçu un vaccin méningococcique polysidique non conjugué et vaccinés par Nimenrix 30 à 42 mois plus tard ont eu des Moyennes Géométriques des Titres en anticorps (MGT), mesurées par un test d'activité sérique bactéricide utilisant du complément de lapin (rSBA), plus faibles que les sujets n'ayant pas reçu de vaccin méningococcique dans les 10 années précédentes (voir rubrique 5.1). La pertinence clinique de cette observation est inconnue.

Effet des anticorps anti toxine tétaniques pré-vaccinaux

La tolérance et l'immunogénicité de Nimenrix ont été évaluées lorsqu'il était administré séquentiellement ou coadministré avec un vaccin contenant les anatoxines diphtériques et tétaniques, la coqueluche acellulaire, le virus poliomyélitique inactivé (type 1, 2 et 3), l'antigène de surface de l'hépatite B et l'*Haemophilus influenzae* type b phosphate de polyribosylribitol conjugué à l'anatoxine tétanique (DTCaP-HepB/Hib) durant la seconde année de vie. L'administration de Nimenrix un mois après le vaccin DTCaP-HepB/Hib a conduit à des MGT rSBA contre les groupes A, C et W-135 plus faibles par rapport à la co-administration (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de cette observation est inconnue.

Réponse immunitaire chez les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 12 mois

Une dose unique administrée à 6 mois a été associée à des titres plus faibles du test d'activité sérique bactéricide utilisant du complément humain (hSBA) pour les groupes W-135 et Y comparativement à trois doses administrées à 2, 4 et 6 mois (voir rubrique 5.1). La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Si un nourrisson âgé de 6 mois à moins de 12 mois est supposé être exposé à un risque particulier de maladie méningococcique invasive due à une exposition aux groupes W-135 et Y, il peut être envisagé d'administrer une seconde dose de primovaccination de Nimenrix après un intervalle de 2 mois.

Réponses immunitaires chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 14 mois

Les enfants en bas-âge âgés de 12 à 14 mois présentaient des réponses rSBA similaires aux groupes A, C, W-135 et Y un mois après une dose de Nimenrix ou un mois après deux doses de Nimenrix administrées à deux mois d'intervalle.

Une dose unique était associée à des titres hSBA plus faibles pour les groupes W-135 et Y par rapport aux deux doses administrées à deux mois d'intervalle. Des réponses similaires aux groupes A et C ont été observées après une ou deux doses (voir rubrique 5.1). La pertinence clinique de ces données est inconnue. Si un enfant en bas-âge est jugé particulièrement à risque de développer une infection méningococcique invasive après l'exposition aux groupes W-135 et Y, il peut être envisagé d'administrer une deuxième dose de Nimenrix après un intervalle de deux mois. Concernant la décroissance des anticorps dirigés contre les groupes A et C après une première dose de Nimenrix chez les enfants âgés de 12 à 23 mois, voir Persistance des titres en anticorps sériques bactéricides.

Persistance des titres en anticorps sériques bactéricides

Suite à l'administration de Nimenrix il y a une décroissance des titres en anticorps sériques bactéricides contre le groupe A quand le test a utilisé du hSBA (voir rubrique 5.1). La pertinence

clinique de la décroissance des titres en anticorps hSBA contre le groupe A est inconnue. Cependant, si un sujet est considéré particulièrement à risque d'exposition au groupe A et a reçu une dose de Nimenrix environ plus d'un an auparavant, l'administration d'une dose de rappel peut être envisagée.

Une diminution des titres en anticorps a été observée au fil du temps pour les groupes A, C, W-135 et Y. La pertinence clinique de cette décroissance des titres en anticorps est inconnue. Une dose de rappel pourra être envisagée chez les sujets vaccinés en bas-âge et restant exposés à un risque élevé de maladies méningococciques dues aux groupes A, C, W-135 ou Y (voir rubrique 5.1).

Effet de Nimenrix sur les concentrations en anticorps anti-tétaniques

Bien qu'une augmentation des concentrations en anticorps anti toxine tétanique (TT) ait été observée après la vaccination avec Nimenrix, Nimenrix ne se substitue pas à la vaccination antitétanique.

L'administration de Nimenrix de façon concomitante ou un mois avant un vaccin contenant de la TT durant la seconde année de vie n'altère pas la réponse à la TT et n'affecte pas significativement la tolérance. Aucune donnée n'est disponible chez les sujets de plus de 2 ans.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Chez les nourrissons, Nimenrix peut être coadministré avec les vaccins combinés DTCaP-HepB/Hib et avec le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent.

À partir de 1 an et plus, Nimenrix peut être coadministré avec les vaccins suivants : vaccins hépatite A (HepA) et hépatite B (HepB), vaccin rougeole-oreillon-rubéole (ROR), vaccin rougeole-oreillon-rubéole-varicelle (RORV), vaccin pneumococcique conjugué 10-valent ou vaccin grippal saisonnier sans adjuvant.

Durant la seconde année de vie, Nimenrix peut également être coadministré avec les vaccins combinés diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), incluant les vaccins combinés DTCa avec l'hépatite B, la poliomyélite inactivée ou *Haemophilus influenzae* de type b (HepB, P ou Hib), tel que le vaccin DTCaP-HepB/Hib et le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.

Chez les sujets âgés de 9 à 25 ans, Nimenrix peut être coadministré avec le vaccin bivalent contre le papillomavirus humain [types 16 et 18], recombinant (HPV2).

Quand cela est possible, Nimenrix et un vaccin contenant de la TT, tel que le vaccin DTCaP-HepB/Hib, doivent être coadministrés ou Nimenrix doit être administré au moins un mois avant le vaccin contenant la TT.

Un mois après la coadministration avec un vaccin pneumococcique conjugué 10-valent, des Moyennes Géométriques des Concentrations en anticorps (MGC) et des MGT OPA (activité fonctionnelle opsonisante) plus faibles ont été observées pour un sérotype pneumococcique (18C conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice). La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Il n'y a eu aucun impact de la coadministration sur les réponses immunitaires pour les neuf autres sérotypes pneumococciques.

Un mois après la coadministration avec un vaccin combiné adsorbé contenant l'anatoxine tétanique, une dose réduite d'anatoxine diphtérique et la valence anticoquelucheuse acellulaire (dTCa) chez des sujets âgés de 9 à 25 ans, des MGC plus faibles ont été observées pour chaque antigène coquelucheux (anatoxine coquelucheuse [AC], hémagglutinine filamenteuse [FHA] et pertactine [PRN]). Plus de 98 % des sujets présentaient des concentrations anti-AC, anti-FHA ou anti-PRN supérieures aux seuils limites des tests. La pertinence clinique de ces observations était inconnue. La coadministration n'a eu aucun impact sur la réponse immunitaire de Nimenrix ou sur les antigènes tétaniques ou diphtériques du vaccin dTCa.

Si Nimenrix doit être coadministré avec un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents.

Il est possible qu'une réponse adéquate ne soit pas obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'expérience d'utilisation de Nimenrix chez la femme enceinte est limitée.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Nimenrix doit être utilisé durant la grossesse seulement quand cela est clairement nécessaire, et que les avantages possibles l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si Nimenrix est excrété dans le lait maternel.

Nimenrix doit être utilisé durant l'allaitement seulement si les avantages possibles l'emportent sur les risques potentiels.

Fécondité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été effectuée sur les effets de Nimenrix sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, certains effets mentionnés dans la rubrique 4.8 "Effets indésirables" peuvent affecter la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La tolérance de Nimenrix présentée dans le tableau ci-dessous repose sur deux ensembles de données issus d'études cliniques comme suit :

- Une analyse combinée de données provenant de 9 621 sujets ayant reçu une dose unique de Nimenrix. Ce total incluait 3 079 enfants en bas-âge (12 mois à 23 mois), 909 enfants âgés de 2 à 5 ans, 990 enfants âgés de 6 à 10 ans, 2 317 adolescents (11 à 17 ans) et 2 326 adultes (de 18 à 55 ans).
- Des données issues d'une étude menée chez des nourrissons âgés de 6 à 12 semaines au moment de l'administration de la première dose (étude MenACWY-TT-083), au cours de laquelle 1 052 sujets ont reçu au moins une dose d'une première série de 2 ou 3 doses de Nimenrix et 1 008 sujets ont reçu une dose de rappel environ à l'âge de 12 mois.

Des données de sécurité ont également été évaluées dans une étude distincte, au cours de laquelle une dose unique de Nimenrix a été administrée à 274 sujets âgés de 56 ans et plus.

Effets indésirables locaux et généraux

Dans les tranches d'âges 6-12 semaines et 12-14 mois, après l'administration de 2 doses de Nimenrix à 2 mois d'intervalle, les première et seconde doses ont été associées à une réactogénicité locale et systémique similaire.

Le profil des effets indésirables locaux et généraux d'une dose de rappel de Nimenrix administrée à des sujets âgés de 12 mois à 30 ans après une primovaccination avec Nimenrix ou d'autres vaccins méningococciques polysidiques conjugués ou non conjugués était similaire au profil des effets indésirables locaux et généraux observé après une primovaccination avec Nimenrix, à l'exception de symptômes gastro-intestinaux (incluant diarrhées, vomissements et nausées), qui étaient très fréquents chez les sujets âgés de 6 ans et plus.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les catégories de fréquence suivantes:

Très fréquent : ($\geq 1/10$)
Fréquent : ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
Peu fréquent : ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)
Rare : ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)
Très rare : ($< 1/10\ 000$)

Le Tableau 1 présente les effets indésirables rapportés au cours des études menées chez les sujets âgés de 6 semaines à 55 ans et lors de l'expérience post-commercialisation. Les effets indésirables rapportés chez les sujets âgés de plus de 55 ans ont été similaires à ceux observés chez les adultes plus jeunes.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité
	Peu fréquent	Insomnie Pleurs
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence Céphalées
	Peu fréquent	Hypoesthésie Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhées Vomissements Nausées*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Prurit Éruption cutanée**
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Myalgies Douleur aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre Gonflement au site d'injection Douleur au site d'injection Rougeur au site d'injection Fatigue
	Fréquent	Hématome au site d'injection*
	Peu fréquent	Malaise Induration au site d'injection Prurit au site d'injection

		Chaleur au site d'injection Anesthésie au site d'injection
	Fréquence indéterminée***	Cœdème étendu du membre au site d'injection, fréquemment associé à un érythème, impliquant parfois l'articulation adjacente ou un œdème du membre entier vacciné

*Les effets indésirables « nausées » et « hématome au site d'injection » sont survenus à une fréquence définie comme « peu fréquent » chez les nourrissons

**L'effet indésirable « éruption cutanée » est survenu à la fréquence définie comme « fréquent » chez les nourrissons

***EI identifié lors de l'expérience post-commercialisation

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins antiméningococciques, code ATC : J07AH08

Mécanisme d'action

Les anticorps anti-capsulaires contre les méningocoques protègent contre les maladies méningococciques via leur activité bactéricide médiée par le complément. Nimenrix induit la production d'anticorps bactéricides contre les polysides capsulaires de *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W₁₃₅ et Y, mesurés par des tests d'activité sérique bactéricide utilisant du rSBA ou du hSBA.

Immunogénicité chez les nourrissons

Deux études cliniques ont été menées chez les nourrissons, MenACWY-TT-083 et MenACWY-TT-087.

Au cours de l'étude MenACWY-TT-083, la première dose a été administrée à l'âge de 6 à 12 semaines, la deuxième dose a été administrée après un intervalle de 2 mois et une troisième dose (de rappel) a été administrée à l'âge de 12 mois environ. Un vaccin DTCaP-HepB/Hib et un vaccin pneumococcique conjugué 10-valent ont été coadministrés. Nimenrix a induit une réponse en anticorps bactéricides contre les quatre groupes de méningocoques. La réponse contre le groupe C était non inférieure à celle induite par les vaccins enregistrés MenC-CRM et MenC-TT en termes de pourcentages avec des titres rSBA ≥ 8 à un mois après l'administration de la seconde dose. Voir Tableau 2.

Tableau 2 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA* et hSBA) chez les nourrissons après deux doses administrées à 2 mois d'intervalle et après une dose de rappel à 12 mois (essai MenACWY-TT-083)**

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

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte « according to protocol » (ATP) principale pour l'immunogénicité.

* test rSBA effectué par les laboratoires de Santé Publique d'Angleterre (PHE) au Royaume-Uni

** test hSBA effectué dans les laboratoires GSK

⁽¹⁾ échantillon de sang prélevé entre 21 et 48 jours post vaccination

Les données issues de l'étude MenACWY-TT-083 étayent l'extrapolation des données d'immunogénicité et de posologie aux nourrissons âgés de 12 semaines à moins de 6 mois.

Au cours de l'étude MenACWY-TT-087, les nourrissons ont reçu soit une dose unique de primovaccination à 6 mois suivie d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois (le vaccin DTCaP-Hib et le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent étaient coadministrés au moment des deux vaccinations) soit trois doses de primovaccination à 2, 4 et 6 mois suivies d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois. La dose unique de primovaccination administrée à 6 mois a induit de fortes réponses rSBA pour les groupes A, C, W-135 et Y, mesurées par le pourcentage des sujets ayant des titres rSBA ≥ 8 , qui étaient comparables aux réponses observées après la dernière dose du schéma de primovaccination à 3 doses. Une dose de rappel a induit une forte réponse contre les quatre groupes de méningocoques, qui était comparable entre les deux schémas de primovaccination.

La réponse en anticorps bactéricides chez les nourrissons âgés de 6 mois, mesurée un mois après la dose unique de primovaccination, avant la dose de rappel, et un mois après la dose de rappel, sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA* et hSBA**) chez les nourrissons après une dose à 6 mois et après une dose de rappel à 15-18 mois (étude MenACWY-TT-087)							
Groupe de méningocoques		rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
A	Après la dose 1 ⁽¹⁾	163	98,80% (95,6 ; 99,9)	1332,9 (1035,2 ; 1716,2)	59	98,30% (90,9 ; 100)	271 (206 ; 355)
	Avant la dose de rappel	131	81,70% (74 ; 87,9)	125,3 (84,4 ; 186,1)	71	66,20% (54 ; 77)	21 (14 ; 32)
	Après la dose de rappel ⁽¹⁾	139	99,30% (96,1 ; 100)	2762,3 (2310,3 ; 3302,8)	83	100% (95,7 ; 100)	1416 (1140 ; 1758)
C	Après la dose 1 ⁽¹⁾	163	99,40% (96,6 ; 100)	591,6 (482,3 ; 725,8)	66	100% (94,6 ; 100)	523 (382 ; 717)
	Avant la dose de rappel	131	65,60% (56,9 ; 73,7)	27,4 (20,6 ; 36,6)	78	96,20% (89,2 ; 99,2)	151 (109 ; 210)
	Après la dose de rappel ⁽¹⁾	139	99,30% (96,1 ; 100)	2525,2 (2102,1 ; 3033,3)	92	100% (96,1 ; 100)	13360 (10953 ; 16296)
W	Après la dose 1 ⁽¹⁾	163	93,90% (89 ; 97)	1255,9 (917 ; 1720)	47	87,20% (74,3 ; 95,2)	137 (78 ; 238)
	Avant la dose de rappel	131	77,90% (69,8 ; 84,6)	63,3 (45,6 ; 87,9)	53	100% (93,3 ; 100)	429 (328 ; 559)
	Après la dose de rappel ⁽¹⁾	139	100% (97,4 ; 100)	3144,7 (2636,9 ; 3750,4)	59	100% (93,9 ; 100)	9016 (7045 ; 11537)
Y	Après la dose 1 ⁽¹⁾	163	98,80% (95,6 ; 99,9)	1469,9 (1186,5 ; 1821)	52	92,30% (81,5 ; 97,9)	195 (118 ; 323)
	Avant la dose de rappel	131	88,50% (81,8 ; 93,4)	106,4 (76,4 ; 148,1)	61	98,40% (91,2 ; 100)	389 (292 ; 518)
	Après la dose de	139	100% (97,4 ; 100)	2748,6 (2301,4 ; 3282,6)	69	100% (94,8 ; 100)	5978 (4747 ; 7528)

Tableau 3 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA* et hSBA**) chez les nourrissons après une dose à 6 mois et après une dose de rappel à 15-18 mois (étude MenACWY-TT-087)							
Groupe de		rSBA*			hSBA**		
	rappel ⁽¹⁾						

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte « according to protocol » (ATP) principale pour l'immunogénicité.

* test rSBA effectué par les laboratoires de Santé Publique d'Angleterre (PHE) au Royaume-Uni

** test hSBA effectué à Neomed, Laval, Canada

⁽¹⁾ échantillon de sang prélevé 1 mois post vaccination

L'activité sérique bactéricide a aussi été mesurée, en utilisant le hSBA comme critère secondaire. Bien que des réponses similaires aient été observées pour les groupes A et C avec les deux schémas de vaccination, une dose unique de primovaccination chez les nourrissons âgés de 6 mois a été associée à des réponses hSBA plus faibles pour les groupes W-135 et Y, mesurées par le pourcentage des patients dont les titres hSBA étaient ≥ 8 [87,2 % (IC 95 % : 74,3, 95,2) et 92,3 % (IC 95 % : 81,5, 97,9), respectivement] comparativement aux 3 doses de primovaccination administrées à 2, 4 et 6 mois [100 % (IC 95 % : 96,6, 100) et 100 % (IC 95 % : 97,1, 100), respectivement] (voir rubrique 4.4). Après une dose de rappel, les titres hSBA pour les quatre sérogroupes étaient comparables entre les deux schémas vaccinaux.

Immunogénicité chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 23 mois

Dans les essais cliniques MenACWY-TT-039 et MenACWY-TT-040, une dose unique de Nimenrix a induit des réponses rSBA contre les 4 groupes de méningocoques, avec une réponse contre le groupe C comparable à celle induite par le vaccin enregistré MenC-CRM en termes de pourcentages avec des titres rSBA ≥ 8 (Tableau 4).

Tableau 4 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA*) chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 23 mois

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	Essai MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾			Essai MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
A	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	vaccin MenC-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W ₁₃₅	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur les cohortes ATP pour l'immunogénicité.

⁽¹⁾ échantillon de sang prélevé entre 42 et 56 jours post vaccination

⁽²⁾ échantillon de sang prélevé entre 30 et 42 jours post vaccination

* testé dans les laboratoires GSK

Dans l'essai MenACWY-TT-039, l'activité sérique bactéricide a également été mesurée, en utilisant du hSBA, comme critère secondaire (Tableau 5).

Tableau 5 : Réponse en anticorps bactéricides (hSBA*) chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 23 mois

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

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour l'immunogénicité.

⁽¹⁾ échantillon de sang prélevé entre 42 et 56 jours post vaccination

* testé dans les laboratoires GSK

Dans l'essai ACWY-TT-104, la réponse immunitaire après une ou deux doses de Nimenrix administrées à 2 mois d'intervalle a été évaluée un mois après la dernière immunisation. Nimenrix a induit des réponses bactéricides contre les quatre groupes qui étaient similaires en termes de % avec un titre rSBA ≥ 8 et des MGT après une ou deux doses (Tableau 6).

Tableau 6 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA)* chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 14 mois

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	Délai	Essai MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
A	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	180	97,8% (94,4 ; 99,4)	1437 (1118 ; 1847)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	158	96,8% (92,8 ; 99,0)	1275 (970 ; 1675)
		Après la dose 2	150	98,0% (94,3 ; 99,6)	1176 (922 ; 1501)
C	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	179	95,0% (90,7 ; 97,7)	452 (346 ; 592)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	157	95,5% (91,0 ; 98,2)	369 (281 ; 485)
		Après la dose 2	150	98,7% (95,3 ; 99,8)	639 (522 ; 783)
W-135	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	180	95,0% (90,8 ; 97,7)	2120 (1601 ; 2808)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	158	94,9% (90,3 ; 97,8)	2030 (1511 ; 2728)

		Après la dose 2	150	100% (97,6 ; 100)	3533 (2914 ; 4283)
Y	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	180	92,8% (88,0 ; 96,1)	952 (705 ; 1285)
		Après la dose 2	157	93,6% (88,6 ; 96,9)	933 (692 ; 1258)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	150	99,3% (96,3 ; 100)	1134 (944 ; 1360)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte « according to protocol » (ATP) pour l'immunogénicité.

⁽¹⁾ échantillon de sang prélevé entre 21 et 48 jours post vaccination

* testé dans les laboratoires de Public Health England laboratories

Dans l'essai MenACWY-TT-104, l'activité sérique bactéricide a également été mesurée, en utilisant le hSBA comme critère secondaire. Nimenrix a induit des réponses bactéricides contre les groupes W-135 et Y qui étaient supérieures en termes de % avec un titre hSBA ≥ 8 après l'administration de deux doses, comparativement à une dose. Des réponses similaires en termes de % avec un titre hSBA ≥ 8 ont été observées avec les groupes A et C (Tableau 7).

Tableau 7 : Réponse en anticorps bactéricides (hSBA)* chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 14 mois

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	Délai	Essai MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
A	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	74	95,9% (88,6 ; 99,2)	118 (87 ; 160)
		Après la dose 2	66	97,0% (89,5 ; 99,6)	133 (98 ; 180)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	66	97,0% (89,5 ; 99,6)	170 (126 ; 230)
C	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	78	98,7% (93,1 ; 100)	152 (105 ; 220)
		Après la dose 2	70	95,7% (88,0 ; 99,1)	161 (110 ; 236)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	69	100% (94,8 ; 100)	1753 (1278 ; 2404)
W-135	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	72	62,5% (50,3 ; 73,6)	27 (16 ; 47)
		Après la dose 2	61	68,9% (55,7 ; 80,1)	26 (16 ; 43)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	70	97,1% (90,1 ; 99,7)	757 (550 ; 1041)

Y	Nimenrix 1 dose	Après la dose 1	71	67,6% (55,5 ; 78,20)	41 (24 ; 71)
	Nimenrix 2 doses	Après la dose 1	56	64,3% (50,4 ; 76,6)	32 (18 ; 58)
		Après la dose 2	64	95,3% (86,9 ; 99,0)	513 (339 ; 775)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte « according to protocol » (ATP) pour l'immunogénicité.

⁽¹⁾ échantillon de sang prélevé entre 21 et 48 jours post vaccination

* testé dans les laboratoires GSK

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée par les tests rSBA et hSBA jusqu'à 5 ans chez les enfants primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-027 (Tableau 8).

Tableau 8 : Données de persistance à 5 ans chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 23 mois au moment de la vaccination (essai MenACWY-TT-032 ; extension de l'étude 027)

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

La persistance de l'immunogénicité a été analysée sur la cohorte ATP à 5 ans. Un biais de sélection principalement lié à la revaccination des sujets ayant des titres rSBA du groupe C <8 et à leur exclusion au(x) temps d'analyse suivant(s) peut avoir conduit à une surestimation des titres.

* test rSBA effectué par les laboratoires PHE au Royaume-Uni.

** testé dans les laboratoires GSK

Immunogénicité chez les enfants âgés de 2 à 10 ans

Dans l'essai MenACWY-TT-081, la non-infériorité de Nimenrix par rapport à un autre vaccin enregistré MenC-CRM a été démontrée en termes de réponse vaccinale pour le groupe C [94,8% (IC 95% : 91,4 ; 97,1) et 95,7% (IC 95% : 89,2 ; 98,8) respectivement] ; les MGT ont été inférieures dans le groupe Nimenrix [2795 (IC 95% : 2393 ; 3263)] *versus* le vaccin MenC-CRM [5292 (IC 95% : 3815 ; 7340)].

Dans l'essai MenACWY-TT-038, la non-infériorité de Nimenrix par rapport au vaccin enregistré ACWY-PS a été démontrée en termes de réponse vaccinale pour les 4 groupes (A, C, W₁₃₅ et Y) (Voir Tableau 9).

Tableau 9 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA*) à Nimenrix et au vaccin ACWY-PS chez les enfants âgés de 2 à 10 ans 1 mois après la vaccination (essai MenACWY-TT-038)

Groupe de méningocoques	Nimenrix			vaccin ACWY-PS		
	N	RV (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	MGT (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)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour l'immunogénicité.

RV: réponse vaccinale définie comme le pourcentage de sujets avec :

- des titres rSBA ≥ 32 pour les sujets initialement séronégatifs (i.e. titre rSBA pré-vaccinal < 8)
- une multiplication au moins par 4 des titres rSBA entre les périodes pré- et post-vaccinale pour les sujets initialement séropositifs (i.e. titre rSBA pré-vaccinal ≥ 8)

* testé dans les laboratoires GSK

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée chez les enfants primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-081 (Tableau 10).

Tableau 10 : Données de persistance à 44 mois chez des enfants âgés de 2 à 10 ans au moment de la vaccination (essai MenACWY-TT-088 ; extension de l'étude 081)

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	Temps d'analyse (mois)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (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)
	Vaccin 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)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour la persistance, adaptée à chaque temps d'analyse.

* test rSBA effectué par les laboratoires PHE au Royaume-Uni.

** testé dans les laboratoires GSK

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée par le test hSBA 1 an après la vaccination chez des enfants âgés de 6 à 10 ans primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-027 (Tableau 11) (voir rubrique 4.4).

Tableau 11 : Données à 1 mois post-vaccination et persistance à 1 an (hSBA*) après la vaccination chez les enfants âgés de 6 à 10 ans

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	1 mois post-vaccination (essai MenACWY-TT-027)			Persistance à 1 an (essai MenACWY-TT-028)		
		N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (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)
	ACWY-PS	35	25,7% (12,5;43,3)	4,1 (2,6;6,5)	35	5,7% (0,7;19,2)	2,5 (1,9;3,3)
C	Nimenrix	101	89,1% (81,3;94,4)	156 (99,3;244)	105	95,2% (89,2;98,4)	129 (95,4;176)
	ACWY-PS	38	39,5% (24,0;56,6)	13,1 (5,4;32,0)	31	32,3% (16,7;51,4)	7,7 (3,5;17,3)
W ₁₃₅	Nimenrix	103	95,1% (89,0;98,4)	133 (99,9;178)	103	100% (96,5;100)	257 (218;302)
	ACWY-PS	35	34,3% (19,1;52,2)	5,8 (3,3;9,9)	31	12,9% (3,6;29,8)	3,4 (2,0;5,8)
Y	Nimenrix	89	83,1% (73,7;90,2)	95,1 (62,4;145)	106	99,1% (94,9;100)	265 (213;330)
	ACWY-PS	32	43,8% (26,4;62,3)	12,5 (5,6;27,7)	36	33,3% (18,6;51,0)	9,3 (4,3;19,9)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour la persistance.

* testé dans les laboratoires GSK

Immunogénicité chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans et les adultes ≥ 18 ans

Dans 2 essais cliniques réalisés chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans (essai MenACWY-TT-036) et des adultes âgés de 18 à 55 ans (essai MenACWY-TT-035), une dose de Nimenrix ou une dose de vaccin ACWY-PS a été administrée.

La non-infériorité immunologique de Nimenrix par rapport au vaccin ACWY-PS a été démontrée en termes de réponse vaccinale telle que définie ci-dessus (Tableau 12).

Tableau 12 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA*) à Nimenrix et au vaccin ACWY-PS chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans et les adultes ≥ 18 ans 1 mois après la vaccination

Essai (tranche d'âge)	Groupe de méningocoques	Nimenrix			vaccin ACWY-PS		
		N	RV (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	MGT (IC 95%)
Essai MenACWY -TT-036 (11-17 ans)	A	553	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	191	77,5% (70,9; 83,2)	2947 (2612; 3326)
	C	642	97,4% (95,8; 98,5)	13110 (11939; 14395)	211	96,7% (93,3; 98,7)	8222 (6807; 9930)
	W ₁₃₅	639	96,4% (94,6; 97,7)	8247 (7639; 8903)	216	87,5% (82,3; 91,6)	2633 (2299; 3014)
	Y	657	93,8% (91,6; 95,5)	14086 (13168; 15069)	219	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)
Essai MenACWY -TT-035 (18-55 ans)	A	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)	252	69,8% (63,8; 75,4)	2127 (1909; 2370)
	C	849	91,5% (89,4; 93,3)	8866 (8011; 9812)	288	92,0% (88,3; 94,9)	7371 (6297; 8628)
	W ₁₃₅	860	90,2% (88,1; 92,1)	5136 (4699; 5614)	283	85,5% (80,9; 89,4)	2461 (2081; 2911)
	Y	862	87,0% (84,6; 89,2)	7711 (7100; 8374)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur les cohortes ATP pour l'immunogénicité.

RV: réponse vaccinale

* testé dans les laboratoires GSK

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée jusqu'à 5 ans après la vaccination chez des adolescents primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-036 (Tableau 13).

Tableau 13 : Données de persistance à 5 ans (rSBA*) chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans lors de la vaccination

Groupe de méningocoques	Temps d'analyse (Années)	Nimenrix			Vaccin ACWY-PS		
		N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
A	3	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	5	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
C	3	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	5	236	88,6% (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
W-135	3	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	5	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)

Groupe de méningocoques	Temps d'analyse (Années)	Nimenrix			Vaccin ACWY-PS		
		N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
Y	3	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	5	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour la persistance adaptée pour chaque temps d'analyse.

* test rSBA effectué par les laboratoires PHE au Royaume-Uni.

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée par le test hSBA jusqu'à 5 ans après la vaccination chez des adolescents et des adultes primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-052 (Tableau 14) (voir rubrique 4.4).

Tableau 14 : Données à 1 mois post-vaccination (essai MenACWY-TT-052) et persistance à 5 ans (hSBA*) après la vaccination (essai MenACWY-TT-059) chez des adolescents et des adultes âgés de 11 à 25 ans

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

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour la persistance, adaptée à chaque temps d'analyse.

* testé dans les laboratoires GSK

Dans une étude séparée (MenACWY-TT-085), une dose unique de Nimenrix a été administrée à 194 adultes libanais âgés de 56 ans et plus (incluant 133 sujets âgés de 56 à 65 ans et 61 sujets âgés de plus de 65 ans). Le pourcentage de sujets avec des titres rSBA (mesurés dans les laboratoires GSK) ≥ 128 avant vaccination allait de 45% (groupe C) à 62% (groupe Y). Globalement, un mois après la vaccination, le pourcentage de sujets vaccinés avec des titres rSBA ≥ 128 allait de 93% (groupe C) à 97% (groupe Y). Dans le sous-groupe des sujets âgés de plus de 65 ans, le pourcentage de sujets vaccinés avec des titres rSBA ≥ 128 , un mois après la vaccination, allait de 90% (groupe A) à 97% (groupe Y).

Réponse à la dose de rappel chez les sujets ayant antérieurement reçu un vaccin polysidique conjugué contre *Neisseria meningitidis*

L'administration d'une dose de rappel de Nimenrix chez les sujets primovaccinés avec un vaccin monovalent (MenC-CRM) ou un vaccin quadrivalent méningococcique conjugué (MenACWY-TT) a été étudiée chez les sujets à partir de l'âge de 12 mois ayant reçu une dose de rappel. Des réponses anamnétiques robustes aux antigènes ont été observées lors de la primovaccination.

Réponse à Nimenrix chez les sujets ayant antérieurement reçu un vaccin polysidique non conjugué contre *Neisseria meningitidis*

Dans l'essai MenACWY-TT-021 réalisé chez des sujets âgés de 4,5 à 34 ans, l'immunogénicité de Nimenrix administré entre 30 et 42 mois après une vaccination par le vaccin ACWY-PS a été comparée à celle de Nimenrix administré à des sujets appariés à l'âge et n'ayant pas reçu de vaccin méningococcique durant les 10 années précédentes. Une réponse immunitaire (titre rSBA ≥ 8) a été observée contre tous les groupes (A, C, W₁₃₅, Y) chez tous les sujets quel que soit leur antécédent de vaccination méningococcique. Les MGT rSBA ont été significativement plus faibles chez les sujets ayant reçu une dose du vaccin ACWY-PS 30 à 42 mois avant Nimenrix, cependant, 100% des sujets ont atteint des titres rSBA ≥ 8 pour les 4 groupes de méningocoques (A, C, W-135, Y) (voir rubrique 4.4).

Enfants (2 à 17 ans) présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle

L'étude MenACWY-TT-084 a comparé la réponse immunitaire à deux doses de Nimenrix administrées à deux mois d'intervalle chez 43 sujets âgés de 2 à 17 ans présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle et chez 43 sujets du même âge ayant une fonction splénique normale. Un mois après la première dose du vaccin et un mois après la seconde dose du vaccin, une proportion équivalente de sujets des deux groupes a atteint des titres rSBA $\geq 1:8$ et $\geq 1:128$ et des titres hSBA $\geq 1:4$ et $\geq 1:8$.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de tolérance locale, de toxicité aiguë, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction/ développement et de fécondité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre:

Saccharose
Trométamol

Solvant :

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Après reconstitution :

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé rapidement. Bien qu'il ne soit pas recommandé d'attendre, la stabilité a été démontrée pendant 8 heures à 30°C après reconstitution. Si le vaccin n'est pas utilisé dans les 8 heures, ne pas l'administrer.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°et 8° C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) et solvant en ampoule (verre de type I).

Présentations de 1, 10 et 100.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la reconstitution du vaccin avec le solvant présenté en ampoules

Nimenrix doit être reconstitué en ajoutant la totalité du contenu de l'ampoule de solvant dans le flacon contenant la poudre.

1. Casser le haut de l'ampoule, prélever le solvant avec une seringue et ajouter le solvant à la poudre.
2. Le mélange doit être bien agité jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute dans le solvant.

Le vaccin reconstitué est une solution transparente et incolore.

Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou tout changement de son aspect physique, avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le vaccin.

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé rapidement.

Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour administrer le vaccin.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/767/005

EU/1/12/767/006

EU/1/12/767/007

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 avril 2012

Date du dernier renouvellement : 16 février 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgique

GlaxoSmithKline Biologicals Kft.
Homoki Nagy István utca 1.
2100 Gödöllő
Hongrie

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Parc de la Noire Epine
20, rue Fleming
B-1300 Wavre
Belgique

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'Etat ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Echéance
Essai visant à évaluer les titres en anticorps à court et à plus long terme induits par une ou deux doses de Nimenrix administrées chez des enfants âgés de 12 à 23 mois. Les données de tolérance et de persistance immunitaire jusqu'à 5 ans et les données sur la co-administration de MenACWY-TT avec Prevenar 13 seront présentées dans des comptes-rendus séquentiels de l'étude à 1, 3 et 5 ans après la vaccination.	Rapport de l'essai à 1 an au 1 ^{er} trimestre 2017 Rapport de l'essai à 3 ans au 1 ^{er} trimestre 2019 Rapport de l'essai à 5 ans au 1 ^{er} trimestre 2021

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
1 FLACON ET 1 SERINGUE PREREMPLIE SANS AIGUILLE
1 FLACON ET 1 SERINGUE PREREMPLIE AVEC 2 AIGUILLES
10 FLACONS ET 10 SERINGUES PREREMPLIES SANS AIGUILLE
10 FLACONS ET 10 SERINGUES PREREMPLIES AVEC 20 AIGUILLES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nimenrix poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie
Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W₁₃₅ et Y

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient 5 microgrammes de polysides de *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W₁₃₅ et Y.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
Saccharose
Trométamol
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

1 flacon : poudre
1 seringue préremplie : solvant
1 dose (0,5 ml)

10 flacons : poudre
10 seringues préremplies : solvant
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 flacon : poudre
1 seringue préremplie : solvant
2 aiguilles
1 dose (0,5 ml)

10 flacons : poudre
10 seringues préremplies : solvant
20 aiguilles
10 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intramusculaire.
Bien agiter avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP{MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Après reconstitution, utiliser rapidement.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Eliminer conformément à la législation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/767/001 – boîte de 1 sans aiguille
EU/1/12/767/002 – boîte de 10 sans aiguille
EU/1/12/767/003 – boîte de 1 avec 2 aiguilles
EU/1/12/767/004 – boîte de 10 avec 20 aiguilles

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**1 FLACON ET 1 AMPOULE****10 FLACONS ET 10 AMPOULES****100 FLACONS ET 100 AMPOULES****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Nimenrix poudre et solvant pour solution injectable en ampoule

Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W₁₃₅ et Y**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient 5 microgrammes de polysides de *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W₁₃₅ et Y.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Saccharose

Trométamol

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable en ampoule

1 flacon : poudre

1 ampoule : solvant

1 dose (0,5 ml)

10 flacons : poudre

10 ampoules : solvant

10 x 1 dose (0,5 ml)

100 flacons : poudre

100 ampoules : solvant

100 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intramusculaire.

Bien agiter avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP{MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, utiliser rapidement.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Eliminer conformément à la législation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/767/005 – boîte de 1
EU/1/12/767/006 – boîte de 10
EU/1/12/767/007 – boîte de 100

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
SERINGUE DE SOLVANT**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant de Nimenrix
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
AMPOULE DE SOLVANT**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant de Nimenrix
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
FLACON DE POUDRE DE MEN ACWY CONJUGUE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Poudre de Nimenrix
MenACWY conjugué
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Nimenrix poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W₁₃₅ et Y

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce vaccin a été personnellement prescrit à vous ou à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Cette notice a été rédigée en partant du principe que la personne recevant le vaccin la lit, mais il peut être administré aux adultes et aux enfants donc vous pourriez avoir besoin de la lire pour votre enfant.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Nimenrix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Nimenrix
3. Comment utiliser Nimenrix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Nimenrix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Nimenrix et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Nimenrix et dans quel cas est-il utilisé

Nimenrix est un vaccin qui aide à protéger contre les infections dues à des bactéries (germes) appelées « *Neisseria meningitidis* » de types A, C, W₁₃₅ et Y.

Les bactéries « *Neisseria meningitidis* » de types A, C, W₁₃₅ et Y peuvent provoquer des maladies graves telles que :

- une méningite – une infection des tissus recouvrant le cerveau et la moelle épinière.
- une septicémie – une infection du sang.

Ces infections se transmettent facilement de personne à personne et peuvent entraîner la mort si elles ne sont pas traitées.

Nimenrix peut être donné aux adultes, adolescents, enfants et nourrissons à partir de 6 semaines.

Comment agit Nimenrix

Nimenrix aide votre organisme à fabriquer sa propre protection (anticorps) contre les bactéries. Ces anticorps aident à vous protéger contre les maladies.

Nimenrix protégera uniquement contre les infections dues aux bactéries « *Neisseria meningitidis* » de types A, C, W₁₃₅ et Y.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nimenrix ?

N'utilisez jamais Nimenrix :

- si vous êtes allergique aux substances actives ou à l'un des autres composants contenus dans ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6).
Les signes d'une réaction allergique peuvent inclure une éruption cutanée avec démangeaisons, un essoufflement et un gonflement du visage ou de la langue. **Consultez immédiatement votre médecin si vous constatez l'un de ces effets.**

Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou infirmier(ère) avant de recevoir Nimenrix.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier(ère) avant de recevoir Nimenrix si :

- vous avez une infection avec de la fièvre (supérieure à 38°C). Si vous êtes dans ce cas, vous ne devriez pas être vacciné jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Une infection bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème. Cependant, parlez-en d'abord avec votre médecin ou votre infirmier(ère).
- vous avez des problèmes de saignements ou vous vous faites des bleus facilement.

Si vous êtes dans l'un de ces cas (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin ou votre infirmier(ère) avant de recevoir Nimenrix.

Nimenrix peut ne pas protéger complètement toutes les personnes vaccinées. Si vous avez un système immunitaire affaibli (par exemple à cause d'une infection par le VIH ou à cause de médicaments qui affectent le système immunitaire), vous pourriez ne pas obtenir tous les bénéfices de Nimenrix.

Un évanouissement peut survenir (surtout chez les adolescents) après, voire même avant, toute injection avec une aiguille. Aussi parlez-en à votre médecin ou infirmier(ère) si vous ou votre enfant vous êtes évanoui lors d'une précédente injection.

Autres médicaments et Nimenrix

Informez votre médecin ou infirmier(ère) si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des vaccins ou des médicaments obtenus sans ordonnance.

Nimenrix peut également ne pas agir aussi bien si vous prenez des médicaments qui affectent votre système immunitaire.

A partir de un an, Nimenrix peut être administré en même temps que les vaccins suivants : les vaccins de l'hépatite A (HepA) et de l'hépatite B (HepB), le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR), le vaccin rougeole-oreillons- rubéole-varicelle (RORV), le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent ou le vaccin sans adjuvant contre la grippe saisonnière.

Dans la deuxième année de la vie, Nimenrix peut aussi être administré en même temps que les vaccins combinés diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), incluant les vaccins combinés avec l'hépatite B, la poliomyélite inactivée ou l'*Haemophilus influenzae* type b, comme le vaccin DTCaP-HepB/Hib et le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.

Chez les personnes âgées de 9 à 25 ans, Nimenrix peut être administré en même temps que le vaccin contre le papillomavirus humain [types 16 et 18] et le vaccin combiné diphtérie (à teneur réduite en antigène)-tétanos-coqueluche acellulaire.

Quand cela est possible, Nimenrix et un vaccin contenant la toxine tétanique (TT), comme le vaccin DTCaP-HepB/Hib, doivent être administrés en même temps, ou alors Nimenrix devra être administré au moins un mois avant le vaccin contenant la toxine tétanique.

Un site d'injection différent devra être utilisé pour chaque vaccin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, si vous envisagez une grossesse ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir Nimenrix.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Nimenrix affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien.

3. Comment utiliser Nimenrix

Nimenrix vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier(ère).

Nimenrix est toujours injecté dans un muscle, habituellement dans la partie haute du bras ou dans la cuisse.

Primovaccination

Nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 6 mois :

Deux injections administrées à 2 mois d'intervalle, à l'âge de 2 et 4 mois par exemple (la première injection peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines).

Nourrissons à partir de 6 mois, enfants, adolescents et adultes :

Une injection

Doses de rappel

Nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 12 mois :

Une dose de rappel à 12 mois, au moins 2 mois après la dernière dose de Nimenrix.

Personnes à partir de 12 mois et plus, précédemment vaccinées :

Veillez informer votre médecin si vous avez déjà reçu une injection d'un vaccin méningococcique autre que Nimenrix.

Votre médecin vous dira si vous avez besoin d'une injection supplémentaire de Nimenrix, en particulier si vous ou votre enfant :

- avez reçu votre première dose à l'âge de 6 à 14 mois et pourriez être à risque particulier d'infection à *Neisseria meningitidis* de types W-135 et Y
- avez reçu votre dose depuis plus d'un an environ et pourriez être à risque d'infection à *Neisseria meningitidis* de type A.
- avez reçu votre première dose à l'âge de 12 à 23 mois et pourriez être à risque particulier d'infection à *Neisseria meningitidis* de types A, C, W-135 et Y

Vous serez informé(e) au moment où vous ou votre enfant devrez revenir pour la prochaine injection. Si vous ou votre enfant manquez une injection programmée, il est important de prendre un autre rendez-vous.

Assurez-vous que vous ou votre enfant terminiez le schéma complet de vaccination.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Très fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour plus d'1 dose sur 10 de ce vaccin) :

- fièvre
- fatigue
- maux de tête
- somnolence
- perte d'appétit
- irritabilité
- gonflement, douleur et rougeur au site d'injection.

Fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour moins d'1 dose sur 10 de ce vaccin) :

- bleu (hématome) au site d'injection

- problèmes d'estomac et de digestion tels que diarrhées, vomissements et nausées
- éruption cutanée (nourrissons).

Peu fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour moins d'1 dose sur 100 de ce vaccin) :

- éruption cutanée
- pleurs
- démangeaisons
- sensations vertigineuses
- douleurs musculaires
- douleur dans les bras ou dans les jambes
- malaise
- difficulté à dormir
- diminution des sensations ou de la sensibilité, surtout au niveau de la peau
- réactions au site d'injection comme des démangeaisons, une sensation de chaleur, un engourdissement ou une induration.

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- gonflement et rougeur au site d'injection ; cela peut atteindre une grande zone du membre vacciné.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Nimenrix

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Nimenrix

- Les substances actives sont :
 - Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient :

Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe A ¹	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe C ¹	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe W ₁₃₅ ¹	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe Y ¹	5 microgrammes
¹ conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice	44 microgrammes
- Les autres composants sont :
 - Dans la poudre : saccharose et trométamol
 - Dans le solvant : chlorure de sodium et eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que Nimenrix et contenu de l'emballage extérieur

Nimenrix est une poudre et un solvant pour solution injectable.

Nimenrix est constitué d'une poudre ou d'une poudre agglomérée blanche dans un flacon en verre unidose et d'un solvant transparent et incolore dans une seringue préremplie.

Les deux composants doivent être mélangés ensemble avant utilisation. Le mélange se présentera sous la forme d'une solution transparente et incolore.

Nimenrix est disponible en boîte de 1 ou 10 avec ou sans aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant responsable de la libération des lots :
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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 PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tef: +45 44 201 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 526 100

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel : +372 666 7500

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

----->
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Le vaccin doit être injecté uniquement par voie intramusculaire. Ne pas administrer par voie intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée.

Si Nimenrix est coadministré avec d'autres vaccins, différents sites d'injection doivent être utilisés.

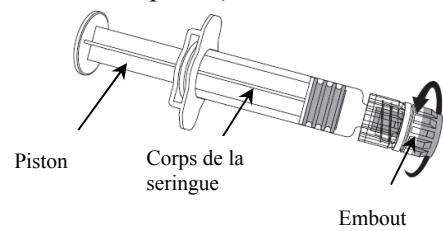
Nimenrix ne devra pas être mélangé avec d'autres vaccins.

Instructions pour la reconstitution du vaccin avec le solvant présenté en seringue préremplie

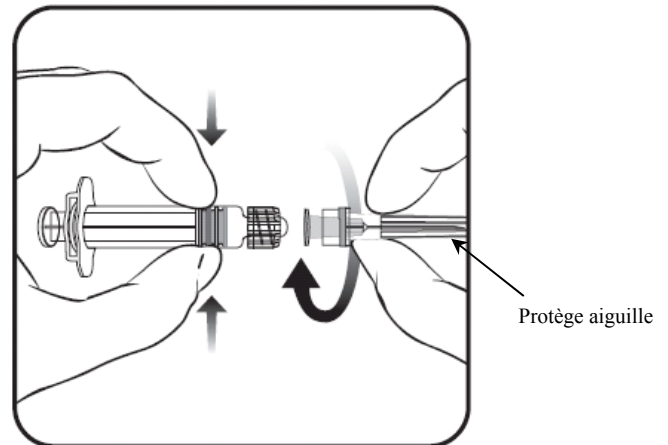
Nimenrix doit être reconstitué en ajoutant la totalité du contenu de la seringue préremplie de solvant dans le flacon contenant la poudre.

Pour fixer l'aiguille à la seringue, se référer à l'illustration. Cependant, la seringue fournie avec Nimenrix peut être légèrement différente (sans le pas de vis) de la seringue décrite dans l'illustration. Dans ce cas, l'aiguille peut être fixée sans visser.

1. En tenant le **corps** de la seringue d'une main (en évitant de tenir le piston), dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



2. Pour fixer l'aiguille sur la seringue, visser l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à sentir un blocage (voir l'illustration).



3. Enlever le protège aiguille, ce qui peut être parfois un peu difficile.

4. Ajouter le solvant à la poudre. Après l'ajout du solvant à la poudre, le mélange doit être bien agité jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute dans le solvant.

Le vaccin reconstitué est une solution transparente et incolore.

Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de toute particule étrangère et/ou tout changement de son aspect physique, avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le vaccin.

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé rapidement.

Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour administrer le vaccin.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : information de l'utilisateur

Nimenrix poudre et solvant pour solution injectable en ampoule Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W₁₃₅ et Y

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce vaccin a été personnellement prescrit à vous ou à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Cette notice a été rédigée en partant du principe que la personne recevant le vaccin la lit, mais il peut être administré aux adultes et aux enfants donc vous pourriez avoir besoin de la lire pour votre enfant.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Nimenrix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Nimenrix
3. Comment utiliser Nimenrix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Nimenrix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Nimenrix et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Nimenrix et dans quel cas est-il utilisé

Nimenrix est un vaccin qui aide à protéger contre les infections dues à des bactéries (germes) appelées « *Neisseria meningitidis* » de types A, C, W₁₃₅ et Y.

Les bactéries « *Neisseria meningitidis* » de types A, C, W₁₃₅ et Y peuvent provoquer des maladies graves telles que :

- une méningite – une infection des tissus recouvrant le cerveau et la moelle épinière.
- une septicémie – une infection du sang.

Ces infections se transmettent facilement de personne à personne et peuvent entraîner la mort si elles ne sont pas traitées.

Nimenrix peut être donné aux adultes, adolescents, enfants et nourrissons à partir de 6 semaines.

Comment agit Nimenrix

Nimenrix aide votre organisme à fabriquer sa propre protection (anticorps) contre les bactéries. Ces anticorps aident à vous protéger contre les maladies.

Nimenrix protégera uniquement contre les infections dues aux bactéries « *Neisseria meningitidis* » de types A, C, W₁₃₅ et Y.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nimenrix ?

N'utilisez jamais Nimenrix :

- si vous êtes allergique aux substances actives ou à l'un des autres composants contenus dans ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6).
Les signes d'une réaction allergique peuvent inclure une éruption cutanée avec démangeaisons, un essoufflement et un gonflement du visage ou de la langue. **Consultez immédiatement votre médecin si vous constatez l'un de ces effets.**

Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou infirmier(ère) avant de recevoir Nimenrix.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier(ère) avant de recevoir Nimenrix si :

- vous avez une infection avec de la fièvre (supérieure à 38°C). Si vous êtes dans ce cas, vous ne devriez pas être vacciné jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Une infection bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème. Cependant, parlez-en d'abord avec votre médecin ou votre infirmier(ère).
- vous avez des problèmes de saignements ou vous vous faites des bleus facilement.

Si vous êtes dans l'un de ces cas (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin ou votre infirmier(ère) avant de recevoir Nimenrix.

Nimenrix peut ne pas protéger complètement toutes les personnes vaccinées. Si vous avez un système immunitaire affaibli (par exemple à cause d'une infection par le VIH ou à cause de médicaments qui affectent le système immunitaire), vous pourriez ne pas obtenir tous les bénéfices de Nimenrix.

Un évanouissement peut survenir (surtout chez les adolescents) après, voire même avant, toute injection avec une aiguille. Aussi parlez-en à votre médecin ou infirmier(ère) si vous ou votre enfant vous êtes évanoui lors d'une précédente injection.

Autres médicaments et Nimenrix

Informez votre médecin ou infirmier(ère) si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des vaccins ou des médicaments obtenus sans ordonnance.

Nimenrix peut également ne pas agir aussi bien si vous prenez des médicaments qui affectent votre système immunitaire.

A partir de un an, Nimenrix peut être administré en même temps que les vaccins suivants : les vaccins de l'hépatite A (HepA) et de l'hépatite B (HepB), le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR), le vaccin rougeole-oreillons- rubéole-varicelle (RORV), le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent ou le vaccin sans adjuvant contre la grippe saisonnière.

Dans la deuxième année de la vie, Nimenrix peut aussi être administré en même temps que les vaccins combinés diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), incluant les vaccins combinés avec l'hépatite B, la poliomyélite inactivée ou l'*Haemophilus influenzae* type b, comme le vaccin DTCaP-HepB/Hib et le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.

Chez les personnes âgées de 9 à 25 ans, Nimenrix peut être administré en même temps que le vaccin contre le papillomavirus humain [types 16 et 18] et le vaccin combiné diphtérie (à teneur réduite en antigène)-tétanos-coqueluche acellulaire.

Quand cela est possible, Nimenrix et un vaccin contenant la toxine tétanique (TT), comme le vaccin DTCaP-HepB/Hib, doivent être administrés en même temps, ou alors Nimenrix devra être administré au moins un mois avant le vaccin contenant la toxine tétanique.

Un site d'injection différent devra être utilisé pour chaque vaccin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, si vous envisagez une grossesse ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir Nimenrix.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Nimenrix affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien.

3. Comment utiliser Nimenrix

Nimenrix vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier(ère).

Nimenrix est toujours injecté dans un muscle, habituellement dans la partie haute du bras ou dans la cuisse.

Primovaccination

Nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 6 mois :

Deux injections administrées à 2 mois d'intervalle, à l'âge de 2 et 4 mois par exemple (la première injection peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines).

Nourrissons à partir de 6 mois, enfants, adolescents et adultes :

Une injection

Doses de rappel

Nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 12 mois :

Une dose de rappel à 12 mois, au moins 2 mois après la dernière dose de Nimenrix.

Personnes à partir de 12 mois et plus, précédemment vaccinées :

Veillez informer votre médecin si vous avez déjà reçu une injection d'un vaccin méningococcique autre que Nimenrix. Votre médecin vous dira si vous avez besoin d'une injection supplémentaire de Nimenrix, en particulier si vous ou votre enfant :

- avez reçu votre première dose à l'âge de 6 à 14 mois et pourriez être à risque particulier d'infection à *Neisseria meningitidis* de types W-135 et Y
- avez reçu votre dose depuis plus d'un an environ et pourriez être à risque d'infection à *Neisseria meningitidis* de type A.
- avez reçu votre première dose à l'âge de 12 à 23 mois et pourriez être à risque particulier d'infection à *Neisseria meningitidis* de types A, C, W-135 et Y

Vous serez informé(e) au moment où vous ou votre enfant devrez revenir pour sa prochaine injection. Si vous ou votre enfant manquez une injection programmée, il est important de prendre un autre rendez-vous.

Assurez-vous que vous ou votre enfant terminiez le schéma complet de vaccination

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Très fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour plus d'1 dose sur 10 de ce vaccin) :

- fièvre
- fatigue
- maux de tête
- somnolence
- perte d'appétit
- irritabilité
- gonflement, douleur et rougeur au site d'injection.

Fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour moins d'1 dose sur 10 de ce vaccin) :

- bleu (hématome) au site d'injection
- problèmes d'estomac et de digestion tels que diarrhées, vomissements et nausées

- éruption cutanée (nourrissons).

Peu fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour moins d'1 dose sur 100 de ce vaccin) :

- éruption cutanée
- pleurs
- démangeaisons
- sensations vertigineuses
- douleurs musculaires
- douleur dans les bras ou dans les jambes
- malaise
- difficulté à dormir
- diminution des sensations ou de la sensibilité, surtout au niveau de la peau
- réactions au site d'injection comme des démangeaisons, une sensation de chaleur, un engourdissement ou une induration.

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- gonflement et rougeur au site d'injection ; cela peut atteindre une grande zone du membre vacciné.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Nimenrix

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Nimenrix

- Les substances actives sont :
 - Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient :

Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe A ¹	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe C ¹	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe W ₁₃₅ ¹	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe Y ¹	5 microgrammes
¹ conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice	44 microgrammes
- Les autres composants sont :
 - Dans la poudre : saccharose et trométamol
 - Dans le solvant : chlorure de sodium et eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que Nimenrix et contenu de l'emballage extérieur

Nimenrix est une poudre et un solvant pour solution injectable.
Nimenrix est constitué d'une poudre ou d'une poudre agglomérée blanche dans un flacon en verre unidose et d'un solvant transparent et incolore dans une ampoule.
Les deux composants doivent être mélangés ensemble avant utilisation. Le mélange se présentera sous la forme d'une solution transparente et incolore.
Nimenrix est disponible en boîte de 1, 10 ou 100.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant responsable de la libération des lots :
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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 PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tef: +45 44 201 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 526 100

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel : +372 666 7500

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.

Simi: + 354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer Innovations AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Le vaccin doit être injecté uniquement par voie intramusculaire. Ne pas administrer par voie intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée.

Si Nimenrix est coadministré avec d'autres vaccins, différents sites d'injection doivent être utilisés.

Nimenrix ne devra pas être mélangé avec d'autres vaccins.

Instructions pour la reconstitution du vaccin avec le solvant injectable en seringue préremplie :

Nimenrix doit être reconstitué en ajoutant la totalité du contenu de l'ampoule de solvant au flacon contenant la poudre.

1. Casser le haut de l'ampoule, prélever le solvant avec une seringue et ajouter le solvant à la poudre.

2. Le mélange doit être bien agité jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute dans le solvant.

Le vaccin reconstitué est une solution transparente et incolore.

Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou tout changement de son aspect physique, avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le vaccin.

Après reconstitution, le vaccin doit être administré rapidement.

Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour administrer le vaccin.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.