

Nimenrix[®]

Laboratórios Pfizer Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

0,5 mL



Nimenrix®
vacina meningocócica ACWY (conjugada)

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Nimenrix®

Nome genérico: vacina meningocócica ACWY (conjugada)

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável

Embalagem com:

1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL) + 2 agulhas

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 6 SEMANAS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada dose (0,5 mL) da vacina reconstituída contém:

Polissacarídeo de *Neisseria meningitidis* do grupo A¹..... 5 mcg

Polissacarídeo de *Neisseria meningitidis* do grupo C¹..... 5 mcg

Polissacarídeo de *Neisseria meningitidis* do grupo W-135¹..... 5 mcg

Polissacarídeo de *Neisseria meningitidis* do grupo Y¹..... 5 mcg

¹conjugado à proteína carreadora toxoide tetânico.

Excipientes*..... q.s.p. 0,5 mL

* Excipientes: sacarose, trometamol, cloreto de sódio, água para injetáveis.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Nimenrix® é indicado para imunização ativa de indivíduos com idade a partir de 6 semanas contra doenças meningocócicas invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, W-135 e Y (vide item 2. Resultados de Eficácia).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Imunogenicidade em lactentes:

No Estudo MenACWY-TT-083, foi avaliada a imunogenicidade de um esquema de vacinação primária de 2 doses administradas no 2º e 4º mês de idade. As vacinas infantis usadas rotineiramente, DTaP/IPV/Hib/HepB e vacina pneumocócica 10 valente, foram coadministradas. Para o grupo C, os títulos rSBA e hSBA induzidos por Nimenrix® foram comparados o esquema primário de 2 doses com vacinas meningocócicas monovalente C conjugadas registradas, as vacinas MenC-CRM e MenC-TT. Nimenrix® induziu os títulos rSBA e hSBA contra os quatro grupos meningocócicos. A resposta contra o grupo C não foi inferior à induzida pelas vacinas registradas MenC-CRM e MenC-TT em termos de porcentagem de indivíduos com títulos de rSBA ≥ 8 em 1 mês após a segunda dose.

Para indivíduos inicialmente vacinados na infância com Nimenrix® no 2º e 4º meses de idade e recebendo uma dose de reforço de Nimenrix® no 12º mês de idade, o aumento nos títulos de rSBA e hSBA 1 mês após a dose de reforço variou entre 15 e 80 vezes para todos os grupos e mais que 99,0% de todos os lactentes atingiram títulos pós reforço acima de 8 para ambos os ensaios. A resposta de reforço observada para os indivíduos do grupo C foi similar à observada em sujeitos que haviam iniciado seu esquema primário e recebido dose de reforço com uma vacina conjugada monovalente MenC (TT ou CRM conjugada). Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Títulos de rSBA e hSBA após duas doses de Nimenrix® (ou MenC-CRM ou MenC-TT) administradas com 2 meses de intervalo, com a primeira dose administrada em lactentes de 6 a 12 semanas de idade seguidas de um reforço aos 12 meses de idade (Estudo MenACWY-TT-083)

Grupo meningocócico	Grupo da vacina	Time point	rSBA*			hSBA*		
			N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)	N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)
A	Nimenrix®	M3	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		M11	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4; 100)	1007 (836; 1214)
C	Nimenrix®	M3	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		M11	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	Vacina MenC-CRM	M3	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		M11	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	Vacina MenC-TT	M3	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		M11	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W-135	Nimenrix®	M3	455	99,1% (97,8; 99,8)	1.605 (1.383; 1.862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		M11	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)
Y	Nimenrix®	M3	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		M11	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte primária “de acordo com o protocolo” (ATP).

*Análise de rSBA realizada nos laboratórios da Public Health England (PHE) no Reino Unido.

**Análise de hSBA realizada nos laboratórios da GSK.

M3 = após a vacinação primária no Mês 3

M11 = após a vacinação de reforço no Mês 11

No estudo MenACWY-TT-087, os lactentes receberam uma única dose primária aos 6 meses, seguida de uma dose de reforço entre 15-18 meses ou três doses primárias aos 2, 4 e 6 meses, seguidos de uma dose de reforço entre 15-18 meses. Todos os indivíduos também receberam as vacinas DTaP-IPV/Hib e pneumocócica 10-valente conjugada em todos os *time points*. Uma dose primária única administrada aos 6 meses de idade induziu títulos robustos de rSBA aos quatro grupos meningocócicos, conforme medido pela porcentagem de indivíduos com títulos de rSBA ≥ 8 , que foram comparáveis às respostas após a última dose de uma série primária de três doses. Uma dose de reforço produziu respostas robustas, comparáveis entre os dois grupos de dosagem, contra todos os quatro grupos meningocócicos. Os resultados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2: Títulos de rSBA e hSBA após uma única dose de Nimenrix® em lactentes aos 6 meses de idade e antes e após reforço aos 15-18 meses de idade (Estudo MenACWY-TT-087)

Grupo meningocócico	Time point	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)	N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)
A	Após a dose 1 ⁽¹⁾	163	98,8% (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Antes do reforço	131	81,7% (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2% (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	Após o reforço ⁽¹⁾	139	99,3% (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100% (95,7; 100)	1416 (1140; 1758)
C	Após a dose 1 ⁽¹⁾	163	99,4% (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100% (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Antes do reforço	131	65,6% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Após o reforço ⁽¹⁾	139	99,3% (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W-135	Após a dose 1 ⁽¹⁾	163	93,9% (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2% (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Antes do reforço	131	77,9% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Após o reforço ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Após a dose 1 ⁽¹⁾	163	98,8% (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Antes do reforço	131	88,5% (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Após o reforço ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte primária ATP.

*Análise de rSBA realizada nos laboratórios da PHE no Reino Unido.

**Análise de hSBA realizada na Neomed, Canadá.

⁽¹⁾ amostragem de sangue realizada 1 mês após a vacinação.

A medida de títulos de hSBA foi um desfecho secundário no estudo MenACWY-TT-087. Embora tenham sido observadas respostas similares aos grupos A e C com ambos os esquemas de dosagem, uma única dose primária em lactentes aos 6 meses foi associada com menores títulos de hSBA aos grupos W-135 e Y, conforme medido pela porcentagem de indivíduos com títulos de hSBA ≥ 8 [87,2% (IC 95%: 74,3; 95,2) e 92,3% (IC 95%: 81,5; 97,9), respectivamente] em comparação com três doses primárias aos 2, 4 e 6 meses de idade [100% (IC 95%: 96,6; 100) e 100% (IC 95%: 97,1; 100), respectivamente] (vide item 5. Advertências e Precauções). Após uma dose de reforço, os títulos de hSBA para todos os quatro grupos meningocócicos foram comparáveis entre os dois esquemas de dosagem (Tabela 2).

Imunogenicidade em crianças de 12 a 23 meses:

Nos estudos clínicos MenACWY-TT-039 e MenACWY-TT-040, uma dose única de Nimenrix® induziu os títulos SBA contra os quatro grupos meningocócicos, com títulos de rSBA do grupo C que foram comparáveis aos induzidos por uma vacina monovalente conjugada C registrada, MenC-CRM, em termos de porcentagem de indivíduos com títulos rSBA ≥ 8 . No Estudo MenACWY-TT-039, o hSBA também foi medido como um desfecho secundário. Os resultados são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3: Títulos SBA* após uma dose única de Nimenrix® (ou MenC-CRM) em crianças de 12 a 23 meses de idade (Estudos MenACWY-TT-039/040)

Grupo meningocócico	Grupo de vacina	Estudo MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾						Estudo MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)	N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)	N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)
A	Nimenrix®	354	99,7% (98,4; 100)	2.205 (2.008; 2.422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3.170 (2.577; 3.899)
C	Nimenrix®	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1.021)
	Vacina MenC-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	Nimenrix®	354	100% (99,0; 100)	2.682 (2.453; 2.932)	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4.022 (3.269; 4.949)
Y	Nimenrix®	354	100% (99,0; 100)	2.729 (2.473; 3.013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3.168 (2.522; 3.979)

A análise da imunogenicidade foi conduzida nas coortes ATP.

⁽¹⁾ amostragem de sangue realizada 42 a 56 dias após a vacinação.

⁽²⁾ amostragem de sangue realizada 30 a 42 dias após a vacinação.

* Análises de SBA realizadas nos laboratórios da GlaxoSmithKline.

Imunogenicidade a longo prazo em crianças

O estudo MenACWY-TT-104 avaliou a imunogenicidade após 1 mês e a persistência da resposta até 5 anos após 1 ou 2 doses (administradas com 2 meses de intervalo) de Nimenrix® em crianças de 12 a 14 meses. Um mês após uma ou duas doses administradas com 2 meses de intervalo, Nimenrix® induziu títulos de rSBA contra todos os quatro grupos meningocócicos que foram semelhantes em termos de porcentagem de indivíduos com título de rSBA ≥ 8 e TMG. Os títulos de hSBA foram medidos como um desfecho secundário. Em termos de porcentagem de indivíduos com títulos de hSBA ≥ 8 , em 1 mês após a vacinação, os títulos de hSBA contra os grupos W-135 e Y foram maiores após duas doses de Nimenrix® do que após uma dose, enquanto os títulos de hSBA contra os grupos A e C foram semelhantes nos dois grupos de dose. Aos 5 anos após a vacinação, a resposta imune para todos os quatro grupos meningocócicos foi semelhante em ambos os grupos de uma e duas doses para títulos de rSBA e hSBA ≥ 8 (Tabela 4).

Tabela 4: Títulos de rSBA* e hSBA após uma ou duas doses de Nimenrix® com a primeira dose administrada em crianças com idade entre 12-14 meses de idade e persistência até 5 anos (Estudo MenACWY-TT-104)

Grupo meningocócico	Grupo de dose de Nimenrix®	Time point ⁽¹⁾	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)	N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)
A	1 dose	1 Mês Pós dose 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
		1 Ano Pós dose 1	167	63,5% (55,7; 70,8)	62,7 (42,6; 92,2)	70	35,7% (24,6; 48,1)	6,1 (4,1; 8,9)
		3 anos Pós dose 1	147	46,9% (38,7; 55,3)	29,7 (19,8; 44,5)	55	36,4% (23,8; 50,4)	5,8 (3,8; 8,9)
		5 anos Pós dose 1	133	58,6% (49,8; 67,1)	46,8 (30,7; 71,5)	61	27,9% (17,1; 40,8)	4,4 (3,1; 6,2)
	2 doses	1 Mês Pós dose 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)

		1 Mês Pós dose 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
		1 Ano Pós dose 2	143	70,6% (62,4; 77,9)	76,6 (50,7; 116)	62	35,5% (23,7; 48,7)	6,4 (4,2; 10,0)
		3 anos Pós dose 2	121	54,5% (45,2; 63,6)	28,5 (18,7; 43,6)	50	36,0% (22,9; 50,8)	5,4 (3,6; 8,0)
		5 anos Pós dose 2	117	65,8% (56,5; 74,3)	69,9 (44,7; 109,3)	56	17,9% (8,9; 30,4)	3,1 (2,4; 4,0)
C	1 dose	1 Mês Pós dose 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
		1 Ano Pós dose 1	167	49,1% (41,3; 56,9)	16,2 (12,4; 21,1)	71	80,3% (69,1; 88,8)	35,2 (22,5; 55,2)
		3 anos Pós dose 1	147	35,4% (27,7; 43,7)	9,8 (7,6; 12,7)	61	65,6% (52,3; 77,3)	23,6 (13,9; 40,2)
		5 anos Pós dose 1	132	20,5% (13,9; 28,3)	6,6 (5,3; 8,2)	61	60,7% (47,3; 72,9)	18,1 (10,9; 30,0)
	2 doses	1 Mês Pós dose 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 486)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		1 Mês Pós dose 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
		1 Ano Pós dose 2	143	55,2% (46,7; 63,6)	21,2 (15,6; 28,9)	63	90,5% (80,4; 96,4)	73,4 (47,5; 113)
		3 anos Pós dose 2	121	33,9% (25,5; 43,0)	11,5 (8,4; 15,8)	56	67,9% (54,0; 79,7)	27 (15,6; 46,8)
		5 anos Pós dose 2	116	28,4% (20,5; 37,6)	8,5 (6,4; 11,2)	59	67,8% (54,4; 79,4)	29,4 (16,3; 52,9)
W-135	1 dose	1 Mês Pós dose 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5% (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
		1 Ano Pós dose 1	167	65,3% (57,5; 72,5)	57,2 (39,9; 82,0)	72	95,8% (88,3; 99,1)	209 (150; 291)
		3 anos Pós dose 1	147	59,2% (50,8; 67,2)	42,5 (29,2; 61,8)	67	71,6% (59,3; 82,0)	30,5 (18,7; 49,6)
		5 anos Pós dose 1	133	44,4% (35,8; 53,2)	25 (16,7; 37,6)	56	58,9% (45,0; 71,9)	20,8 (11,6; 37,1)
	2 doses	1 Mês Pós dose 1	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9% (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		1 Mês Pós dose 2	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
		1 Ano Pós dose 2	143	77,6% (69,9; 84,2)	123 (82,7; 183)	65	98,5% (91,7; 100)	233 (168; 321)
		3 anos Pós dose 2	121	72,7% (63,9; 80,4)	92,9 (59,9; 144)	54	87,0% (75,1; 94,6)	55,5 (35,3; 87,1)
		5 anos Pós dose 2	117	50,4% (41,0; 59,8)	37,1 (23,3; 59,0)	44	63,6% (47,8; 77,6)	19,5 (10,7; 35,2)
Y	1 dose	1 Mês Pós dose 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	67,6% (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
		1 Ano Pós dose 1	167	73,1% (65,7; 79,6)	76,8 (54,2; 109)	62	91,9% (82,2; 97,3)	144 (97,2; 215)
		3 anos Pós dose 1	147	61,9% (53,5; 69,8)	58 (39,1; 86,0)	64	53,1% (40,2; 65,7)	17,3 (10,1; 29,6)
		5 anos Pós dose 1	133	47,4% (38,7; 56,2)	36,5 (23,6; 56,2)	65	61,5% (48,6; 73,3)	24,3 (14,3; 41,1)
	2 doses	1 Mês Pós dose 1	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3% (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		1 Mês	150	99,3%	1134	64	95,3%	513

	Pós dose 2		(96,3; 100)	(945; 1360)		(86,9; 99,0)	(339; 775)
	1 Ano	143	79,7%	112	58	87,9%	144
	Pós dose 2		(72,2; 86,0)	(77,5; 163)		(76,7; 95,0)	(88,5; 234)
	3 anos	121	68,6%	75,1	52	61,5%	24,1
	Pós dose 2		(59,5; 76,7)	(48,7; 115,9)		(47,0; 74,7)	(13,3; 43,8)
	5 anos	117	58,1%	55,8%	48	54,2%	16,8
	Pós dose 2		(48,6; 67,2)	(35,7; 87,5)		(39,2; 68,6)	(9,0; 31,3)

A análise da imunogenicidade foi realizada na coorte ATP.

(1) amostragem de sangue realizada 21-48 dias após a vacinação e 44-60 semanas após a vacinação.

* Análises de rSBA realizadas nos laboratórios da PHE.

** Análises de hSBA realizadas nos laboratórios da GSK.

Em crianças vacinadas na idade de 12 a 23 meses, a persistência dos títulos rSBA e hSBA foram avaliados até quatro anos no estudo MenACWY-TT-048. Os resultados são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5: Títulos de rSBA e hSBA até 4 anos após Nimenrix® (ou MenC-CRM) em crianças com 12 a 23 meses de idade (Estudo MenACWY-TT-048)

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

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP de persistência adaptada para cada *timepoint*.

* As análises de rSBA foram realizadas nos laboratórios da PHE, no Reino Unido.

** As análises de hSBA foram realizadas nos laboratórios da GSK.

Os títulos de rSBA e hSBA foram determinados durante um período de 10 anos em crianças inicialmente vacinadas com uma dose de Nimenrix® ou MenC-CRM aos 12 a 23 meses de idade no Estudo MenACWY-TT-027. A persistência dos títulos de SBA foi avaliada em dois estudos de extensão: MenACWY-TT-032 (até 5 anos) e MenACWY-TT-100 (até 10 anos). O estudo MenACWY-TT-100 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix® administrada 10 anos após a vacinação inicial com Nimenrix® ou MenC-CRM. Os resultados são mostrados na Tabela 6 (vide item 5. Advertências e Precauções).

Tabela 6: Títulos de rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix® (ou MenC-CRM) em crianças com 12 a 23 meses de idade, persistência de até 10 anos e pós-reforço administrados 10 anos após a vacinação inicial (Estudos MenACWY-TT-027/032/100)

Grupo meningocócico	Grupo de vacina	Time point	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)	N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)
A	Nimenrix®	Mês 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		Ano 4 ⁽²⁾	45	64,4% (48,8; 78,1)	35,1 (19,4; 63,4)	44	52,3% (36,7; 67,5)	8,8 (5,4; 14,2)
		Ano 5 ⁽²⁾	49	73,5% (58,9; 85,1)	37,4 (22,1; 63,2)	45	35,6% (21,9; 51,2)	5,2 (3,4; 7,8)
		Ano 10 ⁽³⁾ (pré-reforço)	62	66,1% (53,0; 77,7)	28,9 (16,4; 51,0)	59	25,4% (15,0; 38,4)	4,2 (3,0; 5,9)
		(pós-reforço) ^(3,4)	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix®	Mês 1 ⁽¹⁾	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190 (165; 219)
		Ano 4 ⁽²⁾	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		Ano 5 ⁽²⁾	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		Ano 10 ⁽³⁾ (pré-reforço)	62	82,3% (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(pós-reforço) ^(3,4)	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (9,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	Vacina MenC-CRM	Mês 1 ⁽¹⁾	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		Ano 4 ⁽²⁾	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		Ano 5 ⁽²⁾	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		Ano 10 ⁽³⁾ (pré-reforço)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(pós-reforço) ^(3,4)	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)
W-135	Nimenrix®	Mês 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		Ano 4 ⁽²⁾	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		Ano 5 ⁽²⁾	49	34,7% (21,7; 49,6)	18,2 (9,3; 35,3)	46	82,6% (68,6; 92,2)	59,7 (35,1; 101)
		Ano 10 ⁽³⁾ (pré-reforço)	62	30,6% (19,6; 43,7)	15,8 (9,1; 27,6)	52	44,2% (30,5; 58,7)	7,7 (4,9; 12,2)
		(pós-reforço) ^(3,4)	62	100% (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix®	Mês 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		Ano 4 ⁽²⁾	45	62,2% (46,5; 76,2)	44,9 (22,6; 89,3)	41	87,8% (73,8; 95,9)	74,6 (44,5; 125)
		Ano 5 ⁽²⁾	49	42,9% (28,8; 57,8)	20,6 (10,9; 39,2)	45	80,0% (65,4; 90,4)	70,6 (38,7; 129)

	Ano 10 ⁽³⁾ (pré-reforço)	62	45,2% (32,5; 58,3)	27,4 (14,7; 51,0)	56	42,9% (29,7; 56,8)	9,1 (5,5; 15,1)
	(pós-reforço) ^(3,4)	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

A análise da imunogenicidade foi conduzida nas coortes ATP durante 1 mês e 5 anos após a vacinação e a coorte ATP de reforço.

⁽¹⁾ Estudo MenACWY-TT-027.

⁽²⁾ Estudo MenACWY-TT-032.

⁽³⁾ Estudo MenACWY-TT-100.

⁽⁴⁾ A amostragem de sangue foi realizada 1 mês após uma dose de reforço no Ano 10.

* Análises de rSBA realizadas nos laboratórios da GSK para amostras de 1 mês após a vacinação primária e nos laboratórios da PHE, no Reino Unido.

** Análises de hSBA realizadas nos laboratórios da GSK e na Neomed, no Canadá, para os períodos no estudo MenACWY-TT-100.

Persistência da resposta de reforço

O Estudo MenACWY-TT-102 avaliou a persistência dos títulos de SBA até 6 anos após uma dose de reforço de Nimenrix® ou MenC-CRM₁₉₇ administrada no Estudo MenACWY-TT-048 para crianças que receberam inicialmente a mesma vacina aos 12 a 23 meses de idade no Estudo MenACWY-TT-039. Uma dose única de reforço foi administrada 4 anos após a vacinação inicial. Os resultados são mostrados na Tabela 7 (vide item 5. Advertências e Precauções).

Tabela 7: Títulos de rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix® (ou MenC-CRM) em crianças de 12 a 23 meses, persistência em 4 anos e resposta após um reforço 4 anos após a vacinação inicial e persistência até 6 anos após a vacinação de reforço (Estudos MenACWY -TT-039/048/102)

Grupo meningocócico	Grupo da vacina	Time point	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)	N	≥8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)
A	Nimenrix®	Mês 1 ⁽¹⁾	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		Ano 4 ⁽²⁾ (reforço pré-Nimenrix®)	212	74,5% (68,1; 80,2)	112 (80,3; 156)	187	28,9% (22,5; 35,9)	4,8 (3,9; 5,9)
		(pós-reforço) ^(2,3)	214	100% (98,3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	99,5% (97,3; 100)	1343 (1119; 1612)
		5 anos após dose de reforço ⁽⁴⁾	137	89,8% (83,4; 94,3)	229 (163; 322)	135	53,3% (44,6; 62,0)	13,2 (9,6; 18,3)
		6 anos após a dose de reforço ⁽⁴⁾	134	92,5% (86,7; 96,4)	297 (214; 413)	130	58,5% (49,5; 67,0)	14,4 (10,5; 19,7)
C	Nimenrix®	Mês 1 ⁽¹⁾	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		Ano 4 ⁽²⁾ (reforço pré-Nimenrix®)	213	39,9% (33,3; 46,8)	12,1 (9,6; 15,2)	200	73,0% (66,3; 79,0)	31,2 (23,0; 42,2)
		(pós-reforço) ^(2,3)	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15831 (13626; 18394)
		5 anos após dose de reforço ⁽⁴⁾	137	80,3% (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3% (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 anos após a dose de reforço ⁽⁴⁾	134	71,6% (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7% (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
	Vacina MenC-CRM	Mês 1 ⁽¹⁾	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
		Ano 4 ⁽²⁾ (reforço pré-MenC-CRM)	43	37,2% (23,0; 53,3)	14,3 (7,7; 26,5)	31	48,4% (30,2; 66,9)	11,9 (5,1; 27,6)
		(pós-reforço) ^(2,3)	43	100% (91,8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100% (89,4; 100)	8646 (5887; 12699)
		5 anos após dose de reforço ⁽⁴⁾	23	78,3% (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100% (85,2; 100)	241 (139; 420)
		6 anos após a dose de reforço ⁽⁴⁾	23	65,2% (42,7; 83,6)	33,0 (14,7; 74,2)	23	95,7% (78,1; 99,9)	169 (94,1; 305)
W-135	Nimenrix®	Mês 1 ⁽¹⁾	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		Ano 4 ⁽²⁾ (reforço pré-Nimenrix®)	213	48,8% (41,9; 55,7)	30,2 (21,9; 41,5)	158	81,6% (74,7; 87,3)	48,3 (36,5; 63,9)
		(pós-reforço) ^(2,3)	215	100% (98,3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	100% (98,1; 100)	14411 (12972; 16010)
		5 anos após dose de reforço ⁽⁴⁾	137	88,3% (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100% (97,3; 100)	327 (276; 388)
		6 anos após a dose de reforço ⁽⁴⁾	134	85,8% (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5% (94,7; 99,8)	314 (255; 388)

Tabela 7: Títulos de rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix® (ou MenC-CRM) em crianças de 12 a 23 meses, persistência em 4 anos e resposta após um reforço 4 anos após a vacinação inicial e persistência até 6 anos após a vacinação de reforço (Estudos MenACWY -TT-039/048/102)

Grupo meningocócico	Grupo da vacina	Time point	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)	N	≥8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)
Y	Nimenrix®	Mês 1 ⁽¹⁾	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		Ano 4 ⁽²⁾ (reforço pré-Nimenrix®)	213	58,2% (51,3; 64,9)	37,3 (27,6; 50,4)	123	65,9% (56,8; 74,2)	30,2 (20,2; 45,0)
		(pós-reforço) ^(2,3)	215	100% (98,3; 100)	4585 (4129; 5093)	173	100% (97,9; 100)	6776 (5961; 7701)
		5 anos após dose de reforço ⁽⁴⁾	137	92,7% (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8% (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 anos após a dose de reforço ⁽⁴⁾	134	94,0% (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7% (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

A análise da imunogenicidade foi realizada na coorte ATP para cada *time point*.

(1) Estudo MenACWY-TT-039.

(2) Estudo MenACWY-TT-048.

(3) A amostragem de sangue foi realizada 1 mês após uma dose de reforço no Ano 4.

(4) Estudo MenACWY-TT-102.

* Análise de rSBA realizada nos laboratórios GSK para 1 mês após a vacinação primária e nos laboratórios PHE no Reino Unido para os *time points* de amostragem subsequentes.

** Análise de hSBA realizada nos laboratórios da GSK e na Neomed no Canadá para os *time points* no Estudo MenACWY-TT-102.

Memória imune

No Estudo MenACWY-TT-014, a indução de memória imune foi avaliada 1 mês após a administração de um quinto da dose da vacina ACWY-PS (10 µg de cada polissacarídeo) a crianças no terceiro ano de vida inicialmente vacinadas no estudo MenACWY-TT-013, aos 12 a 14 meses de idade, com Nimenrix® ou com uma vacina MenC-CRM registrada.

Um mês após a dose de estímulo, os TMGs induzidos pela vacinação inicial com Nimenrix® aumentaram 6,5 a 8 vezes para os grupos A, C, W-135 e Y, indicando que Nimenrix® induz memória imune contra todos os quatro grupos meningocócicos. O TMG contra MenC pós-estímulo medido por rSBA foi similar nos dois grupos de estudo, indicando que Nimenrix® induz memória imune contra o grupo C análoga à induzida pela vacina MenC-CRM registrada. Os resultados são mostrados na Tabela 8.

Tabela 8: Títulos de rSBA* 1 mês após vacinação de estímulo em indivíduos vacinados inicialmente com Nimenrix® ou com uma vacina MenC-CRM aos 12 a 14 meses de idade (Estudo MenACWY-TT-014)

Grupo meningocócico	Grupo de vacina	Pré-estímulo		Pós-estímulo	
		N	TMG (IC de 95%)	N	TMG (IC de 95%)
A	Nimenrix®	32	544 (325; 911)	25	3.322 (2.294; 4.810)
C	Nimenrix®	31	174 (105; 289)	32	5.966 (4.128; 8.621)
	Vacina MenC-CRM	28	34,4 (15,8; 75,3)	30	5.265 (3.437; 8.065)
W-135	Nimenrix®	32	644 (394; 1.052)	32	11.058 (8.587; 14.240)
Y	Nimenrix®	32	440 (274; 706)	32	5.737 (4.216; 7.806)

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP.

* Análises de rSBA realizadas nos laboratórios da GSK.

Imunogenicidade em crianças de 2 a 10 anos:

Em dois estudos comparativos conduzidos em crianças de 2 a 10 anos, um grupo de participantes recebeu uma dose de Nimenrix® e um segundo grupo recebeu uma dose da vacina MenC-CRM registrada (estudo MenACWY-TT-081) ou a vacina ACWY-PS registrada (estudo MenACWY-TT-038) como comparador.

No estudo MenACWY-TT-038, uma única dose de Nimenrix® demonstrou ser não inferior à vacina ACWY-PS registrada em termos de resposta da vacina aos quatro grupos meningocócicos conforme mostrado na Tabela 9.

Tabela 9: Títulos de rSBA* após uma única dose de Nimenrix® (ou ACWY-PS) em crianças de 2 a 10 anos de idade (Estudo MenACWY-TT-038)

Grupo meningocócico	Nimenrix®			vacina ACWY-PS ⁽¹⁾		
	N	RV (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)	N	RV (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)
A	594	89,1% (86,3; 91,5)	6.343 (5.998; 6.708)	192	64,6% (57,4; 71,3)	2.283 (2.023; 2.577)
C	691	96,1% (94,4; 97,4)	4.813 (4.342; 5.335)	234	89,7% (85,1; 93,3)	1.317 (1.043; 1.663)
W-135	691	97,4% (95,9; 98,4)	11.543 (10.873; 12.255)	236	82,6% (77,2; 87,2)	2.158 (1.815; 2.565)
Y	723	92,7% (90,5; 94,5)	10825 (10.233; 11.452)	240	68,8% (62,5; 74,6)	2.613 (2.237; 3.052)

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP.

⁽¹⁾ Amostragem de sangue realizada 1 mês após a vacinação.

RV: resposta à vacina definida como a proporção de indivíduos com:

- títulos de rSBA ≥ 32 para indivíduos inicialmente soronegativos (ou seja, título de rSBA pré-vacinação < 8);
- pelo menos um aumento de 4 vezes nos títulos de rSBA do pré ao pós-vacinação para indivíduos inicialmente soropositivos (ou seja, título de rSBA pré-vacinação ≥ 8).

*Análises de rSBA realizadas nos laboratórios da GSK.

No estudo MenACWY-TT-081, uma única dose de Nimenrix® (N=268) demonstrou ser não inferior a outra vacina MenC-CRM registrada (N=92) em termos de resposta da vacina ao grupo C [94,8% (IC de 95%: 91,4; 97,1) e 95,7% (IC de 95%: 89,2; 98,8), respectivamente]. Os TMGs foram mais baixos no grupo de Nimenrix® [2.795 (IC de 95%: 2.393; 3.263)] em comparação com a vacina MenC-CRM [5.292 (IC de 95%: 3.815; 7.340)].

No Estudo MenACWY-TT-088, a persistência dos títulos de SBA foi avaliada até 68 meses após a vacinação em crianças de 2-10 anos de idade vacinadas inicialmente no Estudo MenACWY-TT-081. Os resultados são mostrados na Tabela 10 (vide item 5. Advertências e Precauções).

Tabela 10: Títulos de rSBA e hSBA até 68 meses após Nimenrix® (ou MenC-CRM) em crianças de 2-10 anos de idade na ocasião vacinação (Estudo MenACWY-TT-088)

Grupo meningocócico	Grupo de vacina	Time point (Meses)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)	N***	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 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)
		68	178	86,5% (80,6; 91,2)	129 (93,5; 179)	170	40,6% (33,1; 48,4)	6,9 (5,4; 8,9)
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)
		68	178	39,9% (32,6; 47,5)	14,2 (10,8; 18,7)	172	75,6% (68,5; 81,8)	28,4 (21,2; 37,9)
	Vacina 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)
		68	61	62,3% (49,0; 74,4)	44,5 (23,7; 83,6)	57	75,4% (62,2; 85,9)	34,3 (19,0; 61,9)
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)
		68	178	52,8%	59,2	159	78,6%	56,7

				(45,2; 60,3)	(39,3; 89,2)		(71,4; 84,7)	(41,5; 77,3)
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)
		68	178	71,3% (64,1; 77,9)	139 (96,0; 202)	159	73,0% (65,3; 79,7)	56,3 (39,5; 80,3)

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP de persistência adaptada para cada *time point*.

* Análises de rSBA realizadas nos laboratórios da PHE, no Reino Unido.

** Análises de hSBA realizadas nos laboratórios da GSK.

*** No Mês 32, um subconjunto de indivíduos foi testado para hSBA.

No estudo MenACWY-TT-028, a persistência dos títulos hSBA foi avaliada um ano após a vacinação em crianças de 6 a 10 anos de idade que foram inicialmente vacinadas no Estudo MenACWY-TT-027. Os resultados são mostrados na Tabela 11.

Tabela 11: Títulos de hSBA* após uma dose única de Nimenrix® (ou ACWY-PS) em crianças de 6 a 10 anos de idade e persistência 1 ano após a vacinação (Estudos MenACWY-TT-027/028)

Grupo meningocócico	Grupo da vacina	Um mês após a vacinação			Persistência um ano depois		
		N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)	N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP de persistência no Ano 1.

A análise de hSBA não foi realizada em crianças de 2 a <6 anos de idade (no momento da vacinação).

* Análise de hSBA realizada nos laboratórios da GSK.

Os títulos de SBA foram determinados durante um período de 10 anos em crianças inicialmente vacinadas com uma dose de Nimenrix® ou ACWY-PS aos 2 a 10 anos de idade no Estudo MenACWY-TT-027. A persistência dos títulos de SBA foi avaliada em dois estudos de extensão: MenACWY-TT-032 (até 5 anos) e MenACWY-TT-100 (até 10 anos). O Estudo MenACWY-TT-100 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix® administrada 10 anos após a vacinação inicial com Nimenrix® ou ACWY-PS. Os resultados são mostrados na Tabela 12 (vide item 5. Advertências e Precauções).

Tabela 12: Títulos de rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix® (ou ACWY-PS) em crianças de 2-10 anos de idade, persistência até 10 anos e pós-reforço administrados 10 anos após a vacinação inicial (Estudos MenACWY-TT-027/032/100)

Grupo meningocócico	Grupo da vacina	Time point	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)	N	≥8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)
A	Nimenrix®	Mês 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111 ⁽⁵⁾	81,1% (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		Ano 5 ⁽²⁾	98	90,8% (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Ano 6 ⁽³⁾	98	79,6% (70,3; 87,1)	107 (66,0; 174)	90	41,1% (30,8; 52,0)	6,5 (4,8; 8,8)
		Ano 10 ⁽³⁾ (pré-reforço)	73	89,0% (79,5; 95,1)	96,3 (57,1; 163)	62	33,9% (22,3; 47,0)	4,5 (3,3; 6,2)
		(pós-reforço) ^(3,4)	74	95,9% (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100% (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
	Vacina ACWY-PS	Mês 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35 ⁽⁵⁾	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Ano 5 ⁽²⁾	13	15,4% (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Ano 6 ⁽³⁾	24	12,5% (2,7; 32,4)	5,8 (3,5; 9,6)	21	33,3% (14,6; 57,0)	5,9 (3,0; 11,7)
		Ano 10 ⁽³⁾ (pré-reforço)	17	23,5% (6,8; 49,9)	8,0 (3,3; 19,3)	17	29,4% (10,3; 56,0)	6,2 (2,4; 15,7)
		(pós-reforço) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100% (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix®	Mês 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107 ⁽⁵⁾	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Ano 5 ⁽²⁾	98	90,8% (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Ano 6 ⁽³⁾	98	82,7% (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8% (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		Ano 10 ⁽³⁾ (pré-reforço)	74	85,1% (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8% (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(pós-reforço) ^(3,4)	74	100% (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100% (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
	Vacina ACWY-PS	Mês 1 ⁽¹⁾	74	100% (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38 ⁽⁵⁾	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Ano 5 ⁽²⁾	13	100% (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Ano 6 ⁽³⁾	24	79,2% (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100% (85,8; 100)	235 (122; 451)
		Ano 10 ⁽³⁾ (pré-reforço)	17	76,5% (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100% (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(pós-reforço) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94,1 (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)
W-135	Nimenrix®	Mês 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107 ⁽⁵⁾	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Ano 5 ⁽²⁾	98	78,6% (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Ano 6 ⁽³⁾	98	73,5% (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5% (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		Ano 10 ⁽³⁾ (pré-reforço)	74	68,9% (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0% (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(pós-reforço) ^(3,4)	74	100% (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100% (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)

Tabela 12: Títulos de rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix® (ou ACWY-PS) em crianças de 2-10 anos de idade, persistência até 10 anos e pós-reforço administrados 10 anos após a vacinação inicial (Estudos MenACWY-TT-027/032/100)

Y	Vacina ACWY-PS	Mês 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35 ⁽⁵⁾	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		Ano 5 ⁽²⁾	13	0% (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Ano 6 ⁽³⁾	24	12,5% (2,7; 32,4)	7,6 (3,7; 15,6)	23	30,4% (13,2; 52,9)	7,0 (2,9; 16,9)
		Ano 10 ⁽³⁾ (pré-reforço)	17	23,5% (6,8; 49,9)	15,4 (4,2; 56,4)	15	26,7% (7,8; 55,1)	4,1 (2,0; 8,5)
		(pós-reforço) ^(3,4)	17	94,1% (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100% (78,2; 100)	200 (101; 395)
	Nimenrix®	Mês 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94 ⁽⁵⁾	83,0% (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		Ano 5 ⁽²⁾	98	78,6% (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Ano 6 ⁽³⁾	98	71,4% (61,4; 80,1)	136 (82,6; 225)	89	65,2% (54,3; 75,0)	40,3 (23,9; 68,1)
		Ano 10 ⁽³⁾ (pré-reforço)	74	67,6% (55,7; 78,0)	98,5 (54,3; 179)	65	72,3% (59,8; 82,7)	35,7 (21,0; 60,6)
		(pós-reforço) ^(3,4)	74	100% (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100% (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
Vacina ACWY-PS	Mês 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32 ⁽⁵⁾	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)	
	Ano 5 ⁽²⁾	13	7,7% (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/a ⁽⁶⁾	--	--	
	Ano 6 ⁽³⁾	24	20,8% (7,1; 42,2)	11,6 (4,7; 28,7)	24	25,0% (9,8; 46,7)	7,3 (2,7; 19,8)	
	Ano 10 ⁽³⁾ (pré-reforço)	17	17,6% (3,8; 43,4)	10,2 (3,5; 30,2)	14	35,7% (12,8; 64,9)	7,8 (2,5; 24,4)	
	(pós-reforço) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100% (80,5; 100)	454 (215; 960)	

A análise da imunogenicidade foi realizada na coorte ATP para cada *time point*.

⁽¹⁾ Estudo MenACWY-TT-027.

⁽²⁾ Estudo MenACWY-TT-032.

⁽³⁾ Estudo MenACWY-TT-100.

⁽⁴⁾ A amostragem de sangue foi realizada 1 mês após uma dose de reforço no Ano 10.

⁽⁵⁾ Inclui crianças de 6 a <11 anos de idade. A análise de hSBA não foi realizada em crianças de 2 a <6 anos de idade (no momento da vacinação).

⁽⁶⁾ De acordo com o protocolo do Estudo MenACWY-TT-032, o hSBA não foi medido para essa faixa etária no Ano 5.

* A análise rSBA foi realizada nos laboratórios GSK para 1 mês após as amostras primárias de vacinação e nos laboratórios PHE no Reino Unido para os *time points* subsequentes de amostragem.

** A análise de hSBA foi realizada nos laboratórios da GSK e na Neomed, no Canadá, por *time points* no Study MenACWY-TT-100.

Imunogenicidade em adolescentes de 11 a 17 anos e em adultos a partir de 18 anos:

Em dois estudos clínicos, conduzidos em adolescentes de 11 a 17 anos de idade (Estudo MenACWY-TT-036) e em adultos de 18 a 55 anos de idade (Estudo MenACWY-TT-035), administrou-se uma dose de Nimenrix® ou uma dose da vacina ACWY-PS.

Em adolescentes e adultos, Nimenrix® demonstrou ser imunologicamente não inferior à vacina ACWY-PS em termos de resposta à vacina. Os títulos rSBA aos quatro grupos meningocócicos induzidos por Nimenrix® foi similar ou mais alta do que aqueles induzidos pela vacina ACWY-OS, conforme mostrado na Tabela 13.

Tabela 13: Títulos de rSBA* após uma dose única de Nimenrix® (ou ACWY-PS) em adolescentes de 11 a 17 anos de idade e adultos de 18 a 55 anos de idade (Estudos MenACWY-TT-035/036)

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

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP.

⁽¹⁾ Amostragem de sangue realizada 1 mês após a vacinação.

RV: resposta à vacina definida como a proporção de indivíduos com:

- títulos rSBA ≥ 32 para indivíduos inicialmente soronegativos (ou seja, título rSBA pré-vacinação < 8);
- pelo menos um aumento de quatro vezes nos títulos de rSBA do pré ao pós-vacinação para indivíduos inicialmente soropositivos (ou seja, título de rSBA pré-vacinação ≥ 8).

* Análises de rSBA realizadas nos laboratórios da GSK.

Os títulos de rSBA foram determinados após um período de 10 anos em indivíduos inicialmente vacinados com uma dose de Nimenrix® ou ACWY-PS aos 11 a 17 anos de idade no Estudo MenACWY-TT-036. A persistência dos títulos de rSBA foi avaliada em dois estudos de extensão: MenACWY-TT-043 (até 5 anos) e MenACWY-TT-101 (aos 10 anos). O estudo MenACWY-TT-101 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix® administrada 10 anos após a vacinação inicial com Nimenrix® ou ACWY-PS. Os resultados são mostrados na Tabela 14.

Tabela 14: Títulos de rSBA* após uma dose única de Nimenrix® (ou ACWY-PS) em adolescentes com 11 a 17 anos, persistência até 10 anos e pós-reforço administrados 10 anos após a vacinação inicial (Estudos MenACWY-TT-036/043/101)

Grupo meningocócico	Time point	Nimenrix®			Vacina ACWY-PS		
		N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)	N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)
A	Mês 1 ⁽¹⁾	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	Ano 3 ⁽²⁾	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	Ano 5 ⁽²⁾	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0 (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	Ano 10 ⁽³⁾ (Pré-reforço)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(Pós-reforço) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	Mês 1 ⁽¹⁾	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	Ano 3 ⁽²⁾	449	91,1%	371	150	86,0%	390

			(88,1; 93,6)	(309; 446)		(79,4; 91,1)	(262; 580)
	Ano 5 ⁽²⁾	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1 (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	Ano 10 ⁽³⁾ (Pré-reforço)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(Pós-reforço) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Mês 1 ⁽¹⁾	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	Ano 3 ⁽²⁾	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	Ano 5 ⁽²⁾	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9 (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	Ano 10 ⁽³⁾ (Pré-reforço)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(Pós-reforço) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	Mês 1 ⁽¹⁾	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	Ano 3 ⁽²⁾	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	Ano 5 ⁽²⁾	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3 (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	Ano 10 ⁽³⁾ (Pré-reforço)	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(Pós-reforço) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP para cada *time point*.

(1) Estudo MenACWY-TT-036.

(2) Estudo MenACWY-TT-043.

(3) Estudo MenACWY-TT-101.

(4) A amostragem de sangue foi realizada 1 mês após uma dose de reforço no Ano 10.

* Análise de rSBA realizada nos laboratórios da GSK para 1 mês após a vacinação primária e nos laboratórios da PHE, no Reino Unido para os *time points* de amostragem subsequentes.

No Estudo MenACWY-TT-059, a persistência de hSBA foi avaliada até cinco anos após a vacinação em adolescentes e adultos com idade entre 11 e 25 anos inicialmente vacinados no estudo MenACWY-TT-052.

Para todos os grupos meningocócicos, a persistência dos títulos de hSBA induzidos por Nimenrix[®] foi similar ou maior do que a induzida pela vacina meningocócica quadrivalente conjugada com toxoide diftérico (DT) registrada (ACWY-DT) conforme mostrado na Tabela 15.

Tabela 15: Títulos de hSBA* após uma dose única de Nimenrix[®] (ou ACWY-DT) em adolescentes e adultos com idade entre 11 e 25 anos e persistência até 5 anos após a vacinação (Estudos MenACWY-TT-052/059)

Grupo meningocócico	Grupo da vacina	Time point	N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)
A	Nimenrix[®]	Mês 1 ⁽¹⁾	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
		Ano 1 ⁽²⁾	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
		Ano 5 ⁽²⁾	141	48,9 % (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
	ACWY-DT	Mês 1 ⁽¹⁾	107	73,8% (64,4; 81,9)	42,5 (28,5; 63,3)
		Ano 1 ⁽²⁾	111	31,5% (23,0; 41,0)	6,0 (4,3; 8,5)
		Ano 5 ⁽²⁾	45	44,4% (29,6; 60,0)	7,9 (4,8; 13,2)
C	Nimenrix[®]	Mês 1 ⁽¹⁾	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)

	ACWY-DT	Ano 1 ⁽²⁾	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
		Ano 5 ⁽²⁾	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
		Mês 1 ⁽¹⁾	113	99,1% (95,2; 100)	317 (217; 462)
		Ano 1 ⁽²⁾	105	73,3% (63,8; 81,5)	46,7 (30,2; 72,1)
		Ano 5 ⁽²⁾	44	79,5% (64,7; 90,2)	30,6 (17,3; 54,4)
W-135	Nimenrix®	Mês 1 ⁽¹⁾	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
		Ano 1 ⁽²⁾	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
		Ano 5 ⁽²⁾	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
	ACWY-DT	Mês 1 ⁽¹⁾	96	75,0% (65,1; 83,3)	70,4 (43,7; 113)
		Ano 1 ⁽²⁾	107	75,7% (66,5; 83,5)	48,9 (32,5; 73,8)
Y	Nimenrix®	Ano 5 ⁽²⁾	44	84,1% (69,9; 93,4)	70,4 (37,2; 133)
		Mês 1 ⁽¹⁾	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
		Ano 1 ⁽²⁾	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
	ACWY-DT	Ano 5 ⁽²⁾	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)
		Mês 1 ⁽¹⁾	111	81,1% (72,5; 87,9)	103 (67,5; 159)
		Ano 1 ⁽²⁾	112	86,6% (78,9; 92,3)	101 (69,6; 146)
		Ano 5 ⁽²⁾	44	90,9% (78,3; 97,5)	129 (77,4; 216)

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP de persistência adaptada para cada *time point*.

⁽¹⁾ Estudo MenACWY-TT-052.

⁽²⁾ Estudo MenACWY-TT-059.

* Análise de hSBA realizada nos laboratórios da GSK.

Os títulos de rSBA foram determinados durante um período de 10 anos em indivíduos inicialmente vacinados com uma dose de Nimenrix® ou ACWY-PS aos 11 a 55 anos de idade no Estudo MenACWY-TT-015. A persistência dos títulos de rSBA foi avaliada em dois estudos de extensão: MenACWY-TT-020 (até 5 anos) e MenACWY-TT-099 (até 10 anos). O estudo MenACWY-TT-099 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix® administrada 10 anos após a vacinação inicial com Nimenrix® ou ACWY-PS. Os resultados são mostrados na Tabela 16.

Tabela 16: Títulos de rSBA* após uma dose única de Nimenrix® (ou ACWY-PS) em adolescentes e adultos de 11 a 55 anos de idade, persistência até 10 anos e pós-reforço administrados 10 anos após a vacinação inicial (Estudos MenACWY-TT-015/020/099)

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

A análise da imunogenicidade foi realizada na coorte ATP para 1 mês e 5 anos após a vacinação e a coorte ATP de reforço.

⁽¹⁾ Estudo MenACWY-TT-015.

⁽²⁾ Estudo MenACWY-TT-020.

⁽³⁾ Estudo MenACWY-TT-099.

⁽⁴⁾ A amostragem de sangue foi realizada 1 mês após uma dose de reforço no Ano 10.

* A análise rSBA foi realizada nos laboratórios GSK para 1 mês após as amostras primárias de vacinação e nos laboratórios PHE no Reino Unido para os *time points* subsequentes de amostragem.



Em um estudo descritivo realizado em 194 adultos com idade igual ou superior a 56 anos (Estudo MenACWY-TT-085), Nimenrix® mostrou-se imunogênica, com uma taxa de resposta à vacina $\geq 63,4\%$ e com $\geq 97,4\%$ dos indivíduos com títulos de rSBA ≥ 8 contra os quatro grupos meningocócicos. Além disso, pelo menos 93,2% dos indivíduos atingiram o limiar mais conservador de proteção dos títulos rSBA ≥ 128 .

Resposta de reforço para indivíduos previamente vacinados com uma vacina meningocócica conjugada contra *Neisseria meningitidis*

A vacinação de reforço com Nimenrix® em indivíduos previamente vacinados com uma vacina meningocócica monovalente (MenC-CRM) ou quadrivalente conjugada (MenACWY-TT) foi estudada em indivíduos a partir dos 12 meses de idade que receberam uma vacinação de reforço. Foram observadas respostas anamnéticas robustas ao(s) antígeno(s) da vacina primária (vide Tabelas 6, 7, 12, 14 e 16).

Resposta a Nimenrix® em indivíduos previamente imunizados com uma vacina meningocócica de polissacarídeos comum contra *Neisseria meningitidis*

No Estudo MenACWY-TT-021, conduzido em indivíduos de 4,5 a 34 anos de idade, a imunogenicidade de Nimenrix® administrado entre 30 e 42 meses após a imunização com uma vacina ACWY-PS foi comparada com a imunogenicidade de Nimenrix® administrado a indivíduos com idades equivalentes que não haviam tomado nenhuma vacina meningocócica nos dez anos anteriores. Os TMGs medidos por rSBA foram significativamente mais baixos nos indivíduos que haviam recebido uma dose da vacina ACWY-PS 30 a 42 meses antes de Nimenrix®. A relevância clínica dessa observação é desconhecida, já que todos os participantes atingiram títulos de rSBA ≥ 8 para os quatro grupos meningocócicos. Os resultados são mostrados na Tabela 17.

Tabela 17: Títulos de rSBA* um mês após o uso de Nimenrix®, de acordo com o histórico de imunização meningocócica dos indivíduos vacinados (Estudo MenACWY-TT-021)

Grupo meningocócico	Indivíduos vacinados com ACWY-PS 30 a 42 meses antes			Indivíduos que não haviam recebido nenhuma vacina meningocócica nos dez anos anteriores		
	N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)	N	≥ 8 (IC de 95%)	TMG (IC de 95%)
A	146	100% (97,5; 100)	6.869 (6.045; 7.805)	69	100% (94,8; 100)	13.015 (10.722; 15.798)
C	169	100% (97,8; 100)	1.946 (1.583; 2.391)	75	100% (95,2; 100)	5.495 (4.266; 7.076)
W-135	169	100% (97,8; 100)	4.636 (3.942; 5.451)	75	100% (95,2; 100)	9.078 (7.088; 11.627)
Y	169	100% (97,8; 100)	7.800 (6.683; 9.104)	75	100% (95,2; 100)	13.895 (11.186; 17.261)

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP.

** Análise de rSBA realizada nos laboratórios da GSK.

Resposta a Nimenrix® em indivíduos com risco aumentado de infecções meningocócicas

O estudo MenACWY-TT-084 avaliou a imunogenicidade de 1 e 2 doses de Nimenrix® administradas com dois meses de intervalo em 43 indivíduos em risco de 2 a 17 anos de idade (com risco aumentado de doença meningocócica, isto é, indivíduos asplênicos e hiposplênicos) em comparação com 43 indivíduos saudáveis de idade igualada.

Um mês após a primeira dose da vacina, as taxas de resposta da vacina (título de rSBA $\geq 1:32$ ou um aumento ≥ 4 vezes no título de rSBA a partir do início) para os grupos A, C, W-135 e Y, respectivamente, foram 100%, 92,5%, 100% e 97,5% no grupo de risco e 97,5%, 97,5%, 97,5% e 100% para indivíduos saudáveis. Após a segunda dose da vacina, as taxas de resposta da vacina em indivíduos com risco e saudáveis foram 100% para cada um dos quatro grupos meningocócicos.

Impacto de uma única dose de Nimenrix®

A Holanda introduziu o Nimenrix® no programa nacional de imunização em 2018 como uma dose única aos 14 meses de idade. Uma campanha de *catch-up* para indivíduos de 14 a 18 anos de idade foi iniciada em 2018, e em 2020 uma dose única de Nimenrix aos 14 anos de idade tornou-se rotina, resultando em um programa nacional de imunização para crianças e adolescentes. Em dois anos, a incidência de doença meningocócica causada pelos grupos C, W e Y foi significativamente reduzida em 100% (IC de 95%: 14, 100) em indivíduos de 14 a 18 anos



de idade, 85% (IC de 95%: 32, 97) em todas as idades elegíveis para a vacina (efeito direto) e 50% (IC de 95%: 28, 65) em idades não elegíveis para a vacina (efeito indireto).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Os anticorpos meningocócicos anticapsulares protegem contra doença meningocócica por meio de eliminação bactericida mediada por complemento. Nimenrix® induz a produção de anticorpos bactericidas contra os polissacarídeos capsulares de *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, W-135 e Y, conforme medido por testes que usam rSBA ou hSBA. Ao conjugar o polissacarídeo capsular com uma proteína carreadora que contém epítopos de células T, as vacinas meningocócicas conjugadas, como Nimenrix®, modificam a natureza da resposta imune ao polissacarídeo capsular, ou seja, a resposta passa de independente das células T para dependente das células T.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, baseado em estudos de tolerância local, toxicidade aguda, toxicidade de dose repetida, toxicidade de desenvolvimento/reprodução e fertilidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nimenrix® não deve ser administrado a indivíduos com hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes da vacina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nimenrix® não deve, em nenhuma circunstância, ser administrado por via intravascular, intradérmica ou subcutânea.

É uma norma de boas práticas clínicas que a vacinação seja precedida da avaliação do histórico clínico (principalmente com relação à imunização prévia e à possível ocorrência de efeitos indesejáveis) e do exame clínico.

Como com todas as vacinas injetáveis, o tratamento médico e a supervisão médica apropriados devem sempre estar prontamente disponíveis caso ocorra um evento anafilático, que é raro, após a administração desta vacina.

Doenças intercorrentes

Conforme recomendado na imunização com outras vacinas, deve-se adiar o uso de Nimenrix® em indivíduos com doença febril grave aguda. A presença de infecção de menor gravidade, como um resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Síncope

Pode ocorrer uma síncope (desmaio) depois, ou mesmo antes, de qualquer vacinação, como resposta psicogênica à inserção da agulha. É importante que se apliquem os procedimentos necessários para evitar ferimentos decorrentes de desmaios.

Trombocitopenia e distúrbios da coagulação

Assim como outras vacinas de administração intramuscular, Nimenrix® deve ser aplicado com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação, nos quais há risco de sangramento após injeção intramuscular.

Imunodeficiência

Pode-se esperar que, em pacientes que recebem tratamento imunossupressor ou em pacientes com imunodeficiência, uma resposta imune adequada pode não ser induzida.

Pessoas com certas deficiências de complemento e pessoas recebendo tratamento que inibe a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumabe) têm risco aumentado de doença invasiva causada por



Neisseria meningitidis dos grupos A, C, W-135 e Y, mesmo que desenvolvam anticorpos após a vacinação com Nimenrix®.

A resposta imunológica à vacina pode ser alterada se o paciente estiver sob tratamento imunossupressor.

Populações especiais

Estão disponíveis dados limitados sobre a segurança e imunogenicidade em indivíduos com maior susceptibilidade à infecção meningocócica devido à asplenia anatômica ou funcional (como doença falciforme) (vide itens 9. Reações Adversas e 2. Resultados de Eficácia).

Proteção contra doenças meningocócicas

Nimenrix® confere proteção somente contra *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, W-135 e Y. Não protege contra *Neisseria meningitidis* de outros grupos.

Como ocorre com qualquer vacina, pode não ser induzida resposta imune protetora em todos os vacinados.

Resposta imune em lactentes de 6 meses a menos de 12 meses de idade

Uma dose única administrada aos 6 meses foi associada com títulos de ensaio bactericida sérico do complemento humano (hSBA) mais baixos para os grupos W-135 e Y em comparação com três doses administradas aos 2, 4 e 6 meses (vide item 2. Resultados de Eficácia). A relevância clínica deste achado é desconhecida. Se for esperado que um lactente de 6 meses a menos de 12 meses de idade corra o risco imediato de doença meningocócica invasiva devido à exposição aos grupos W-135 e/ou Y, pode considerar-se a administração de uma segunda dose primária de Nimenrix® após um intervalo de 2 meses.

Respostas imunes em crianças de 12 a 14 meses de idade

Um mês após a vacinação, crianças com idades entre 12-14 meses tiveram títulos de rSBA semelhantes aos grupos A, C, W-135 e Y após uma dose de Nimenrix® ou duas doses de Nimenrix® com dois meses de intervalo. Um ano após a vacinação, os títulos de rSBA para os grupos A, C, W-135 e Y foram semelhantes nos dois grupos de dose (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Medidas com um ensaio bactericida de soro usando complemento humano (hSBA), 1 mês após a vacinação, as respostas aos grupos W-135 e Y foram menores após uma dose única do que após 2 doses administradas com dois meses de intervalo, enquanto as respostas aos grupos A e C foram semelhantes nos dois grupos (vide item 2. Resultados de Eficácia). A relevância clínica destes achados é desconhecida. Se for esperado que uma criança pequena esteja em risco imediato de doença meningocócica invasiva devido à exposição aos grupos W-135 e/ou Y, pode-se considerar a administração de uma segunda dose primária após um intervalo de 2 meses. Um ano após a vacinação, as respostas do hSBA para os grupos A, C, W-135 e Y foram semelhantes nos dois grupos de dose (vide item 2. Resultados de Eficácia). Quanto à diminuição do anticorpo contra o grupo A ou grupo C após uma primeira dose de Nimenrix® em crianças com idades entre 12-23 meses, ver item “Persistência de títulos de anticorpos bactericidas séricos”.

Persistência de títulos de anticorpos bactericidas séricos

A persistência de anticorpos foi avaliada até 10 anos após a vacinação. Os estudos de persistência com Nimenrix® mostraram uma diminuição do anticorpo bactericida sérico contra o grupo A ao usar o complemento humano no ensaio (hSBA) (vide item 2. Resultados de Eficácia). A relevância clínica desta observação é desconhecida. No entanto, se um indivíduo estiver em risco especial de exposição ao grupo A e receber uma dose de Nimenrix® aproximadamente um ano antes, pode-se considerar a administração de uma dose de reforço.

Semelhante ao comparador monovalente Men C, observou-se um declínio nos títulos de anticorpos ao longo do tempo. A relevância clínica desta observação é desconhecida. Uma dose de reforço pode ser considerada em indivíduos que permanecem em alto risco de exposição a doença meningocócica causada pelos grupos A, C, W-135 e Y (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Embora contenha toxoide tetânico, Nimenrix® não substitui a imunização contra o tétano.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de Nimenrix® sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.



Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

A experiência no uso de Nimenrix® em gestantes é limitada.

Estudos com Nimenrix® em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos relacionados à fertilidade, à gestação, ao desenvolvimento embrionário, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal (vide item 3. Características Farmacológicas / Dados de segurança pré-clínicos).

Nimenrix® só deve ser usado durante a gravidez se isso for claramente necessário e se as possíveis vantagens superarem os riscos potenciais para o feto.

Lactação

Não se avaliou a segurança do uso de Nimenrix® em mulheres que estejam amamentando. Não se sabe se Nimenrix® é excretado no leite humano.

Nimenrix® só deve ser usado durante o aleitamento se as possíveis vantagens superarem os riscos potenciais.

Nimenrix® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em lactentes, Nimenrix® pode ser administrado concomitantemente com vacinas combinadas de difteria, tétano, pertussis acelular, hepatite B, poliovírus inativado e *Haemophilus influenzae* tipo b (DTaP/IPV/Hib/HepB), bem como vacina pneumocócica 10-valente conjugada.

A partir de 1 ano de idade, Nimenrix® pode ser administrado concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas: vacinas contra hepatite A (HAV) e hepatite B (HBV), vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR), vacina contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela (SCRV), vacina pneumocócica 10-valente conjugada, vacina contra a gripe sazonal sem adjuvante.

Nimenrix® também pode ser administrado concomitantemente com vacinas combinadas contra difteria, tétano e pertussis acelular, ou mesmo com a combinação da DTPa com as vacinas para hepatite B, pólio inativada ou *Haemophilus influenzae* tipo b, como a vacina DTPa/IPV/Hib/HepB e vacina pneumocócica 13-valente conjugada no segundo ano de vida.

Não há dados de Nimenrix® em coadministração com vacinas contra Rotavírus e Influenza em lactentes menores de 12 meses.

Em indivíduos de 9 a 25 anos de idade, Nimenrix® pode ser administrado concomitantemente com a vacina bivalente contra o papilomavírus humano [tipos 16 e 18], recombinante (HPV2).

A segurança e a imunogenicidade de Nimenrix® foram avaliadas após sua administração sequencial ou sua coadministração com uma vacina DTPa/IPV/Hib/HepB no segundo ano de vida. A administração de Nimenrix® um mês após a vacina DTPa/IPV/Hib/HepB resultou em menores títulos médios geométricos (TMGs) MenA, MenC e MenW-135 medidos com um teste bactericida do soro usando complemento de coelho (rSBA). A relevância clínica desse resultado é desconhecida, já que pelo menos 99,4% dos indivíduos (N=178) apresentaram títulos de rSBA ≥ 8 para cada grupo (A, C, W-135 e Y). Sempre que possível, Nimenrix® deve ser coadministrado com uma vacina que contenha toxoide tetânico (TT), como a vacina DTPa/IPV/Hib/HepB, ou administrada pelo menos um mês antes de uma vacina que contenha TT.

Um mês após a coadministração de Nimenrix® com uma vacina pneumocócica 10-valente conjugada em crianças de 12-23 meses, observou-se a redução das concentrações médias geométricas (CMGs) de anticorpos e



dos TMGs de anticorpos no ensaio opsonofagocítico (OPA) relativamente a um sorotipo pneumocócico (o 18C, conjugado à proteína carreadora toxoide tetânico). A relevância clínica dessa observação é desconhecida. Não houve impacto da coadministração sobre os outros nove sorotipos pneumocócicos.

Um mês após a co-administração com uma vacina adsorvida contra toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e pertusis acelular (dTpa) combinados em indivíduos de 9 a 25 anos, foram observados GMCs menores em cada antígeno pertussis (toxóide pertussis [PT], hemaglutinina filamentosa [FHA] e pertactina [PRN]). Mais de 98% dos indivíduos apresentaram concentrações anti-PT, FHA ou PRN acima dos limiares de corte do ensaio. A relevância clínica dessas observações é desconhecida. Não houve impacto da co-administração nas respostas imunes a Nimenrix® ou aos antígenos do tétano ou da difteria incluídos no dTpa.

Se Nimenrix® tiver de ser coadministrado com outra vacina injetável, ambas devem sempre ser aplicadas em locais diferentes.

Como ocorre com outras vacinas, é previsível que em pacientes que recebem tratamento com imunossupressores a vacina não induza uma resposta imune adequada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Nimenrix® deve ser armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Não congelar. Proteger da luz. O prazo de validade do medicamento é de 48 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

O frasco fechado é estável por 72 horas quando armazenado em temperaturas de 0 °C a 2 °C ou de 8 °C a 25 °C. No final deste período, Nimenrix® deve ser utilizado ou eliminado. Esses dados destinam-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de excursões temporárias de temperatura.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: O pó ou massa da vacina é branco. O diluente é transparente e incolor.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Nimenrix® deve ser usado de acordo com as recomendações oficiais disponíveis.

Tabela 18: Posologia

Faixa etária	Imunização primária	Reforço
Lactentes de 6 semanas a menos de 6 meses de idade*	Duas doses, 0,5 mL cada, sendo a primeira dose administrada a partir das 6 semanas de idade, com um intervalo de 2 meses entre as doses	Aos 12 meses de idade
Lactentes não vacinados de 6 meses a menos de 12 meses de idade**	Uma dose de 0,5 mL administrada a partir dos 6 meses de idade	Aos 12 meses de idade com um intervalo mínimo de pelo menos 2 meses após a dose primária
Crianças acima de 12 meses de idade, adolescentes e adultos**	Uma dose de 0,5 mL	Não administrado rotineiramente

* Vide item 2. Resultados de Eficácia -Efeitos Farmacodinâmicos para informações adicionais.

**Em algumas situações, deve-se levar em consideração a administração de uma dose primária adicional ou uma dose de reforço de Nimenrix® (vide item 5. Advertências e Precauções e item 2. Resultados de Eficácia – Efeitos Farmacodinâmicos para informações adicionais).

Estão disponíveis dados sobre a persistência de anticorpos a longo prazo após vacinação com Nimenrix® até 10 anos após a vacinação (vide itens 5. Advertências e Precauções e 2. Resultados de Eficácia).

Nimenrix® pode ser administrado como dose de reforço em indivíduos que já tenham recebido Nimenrix® ou qualquer outra vacina meningocócica conjugada ou polissacarídica (vide item 5. Advertências e Precauções e item 2. Resultados de Eficácia - Efeitos Farmacodinâmicos).

Modo de usar

Nimenrix® deve ser aplicado somente por meio de injeção intramuscular.

Em lactentes, o local de injeção recomendado é na parte anterolateral da coxa.

Em indivíduos a partir de 1 ano de idade, o local de injeção recomendado é na parte anterolateral da coxa ou músculo deltoide (vide item 5. Advertências e Precauções e item 6. Interações Medicamentosas).

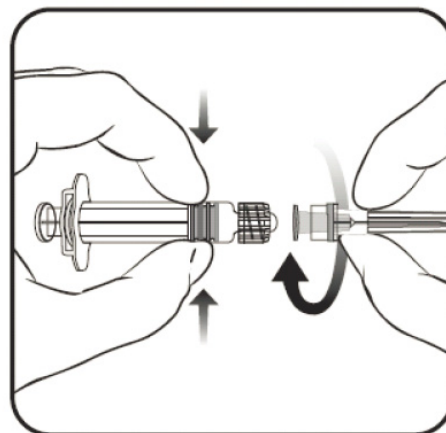
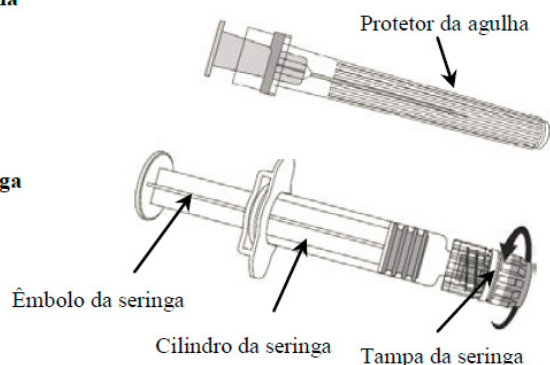
Instruções para reconstituição da vacina com o diluente apresentado em seringa preenchida

Nimenrix® deve ser reconstituído adicionando-se todo o diluente contido na seringa preenchida ao pó contido no frasco-ampola.

Para encaixar a agulha na seringa, consulte a ilustração abaixo. No entanto, a seringa fornecida com Nimenrix® pode ser ligeiramente diferente daquela apresentada na ilustração.

Agulha

Seringa



1. Segurando o **cilindro** da seringa em uma das mãos (evite segurar o êmbolo), desatarraxe a tampa da seringa girando-a no sentido anti-horário.
2. Para encaixar a agulha na seringa, gire o encaixe da agulha na seringa no sentido horário até perceber que ele está travado (veja a figura).
3. Remova o protetor da agulha, que algumas vezes está um tanto rígido.

Adicione o diluente ao pó. Após a adição do diluente ao pó, a mistura deve ser bem agitada, até que o pó esteja completamente dissolvido no diluente.

A vacina reconstituída é uma solução transparente e incolor.

Antes da administração, deve-se inspecionar visualmente a vacina reconstituída para detecção de qualquer material particulado e/ou variação de aspecto físico. Caso observe uma dessas características, descarte a vacina.

Após a reconstituição, a vacina deve ser usada imediatamente. Embora esta demora não seja recomendada, foi demonstrada estabilidade por 8 horas a 30°C após reconstituição. Caso a vacina não seja utilizada no prazo de 8 horas, a mesma não deve ser administrada.

Deve-se utilizar uma agulha nova para administrar a vacina.

É necessário descartar qualquer produto não usado ou material residual, em conformidade com a legislação local.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança apresentado na Tabela 19 baseia-se em dois conjuntos de dados:

- em uma análise combinada de mais de 9.000 indivíduos a partir de 1 ano de idade, que foram vacinados com uma dose de Nimenrix® em estudos clínicos.
- dados de aproximadamente 1.000 lactentes (6 semanas a 12 meses de idade) que foram vacinadas e receberam reforço com Nimenrix®.

Tabela 19: Reações adversas por classe de sistema de órgãos (SOC) e categoria de frequência do Conselho para Organizações Internacionais de Ciência Médica (CIOMS) listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito Rara <1/10.000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imunológico			Hipersensibilidade*			
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Perda de apetite					
Distúrbios psiquiátricos	Irritabilidade		Insônia Choro			
Distúrbios do Sistema nervoso	Sonolência Cefaleia ¹		Hipoestesia ¹ Vertigem ¹	Convulsão febril*		
Distúrbios gastrointestinal		Sintomas gastrointestinal (incluindo diarreia, vômito e náusea ²)				
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			Rash ³ Urticária Prurido			
Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo			Mialgia ¹ Dor nas extremidades ¹			

Tabela 19: Reações adversas por classe de sistema de órgãos (SOC) e categoria de frequência do Conselho para Organizações Internacionais de Ciência Médica (CIOMS) listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito Rara <1/10.000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Febre	Hematoma no local de injeção ²	Mal-estar			Inchaço extenso do membro no local da injeção, freqüentemente associado a eritema, algumas vezes envolvendo a articulação adjacente ou inchaço de todo o membro injetado*
	Inchaço no local de injeção		Reação no local de injeção (incluindo endurecimento, prurido, calor, anestesia)			
	Dor no local de injeção					
	Vermelhidão no local de injeção Fadiga ¹					

*Reações adversas identificadas após comercialização.

1. Não relatado no estudo clínico de lactentes (MenACWY-TT-083).
2. Ocorreu com frequência incomum em lactentes.
3. Ocorreu com frequência comum em lactentes.

Reação adversa local e geral

Em todas as faixas etárias, as reações adversas locais de dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção foram relatadas em uma frequência muito comum após a vacinação.

Nos grupos de lactentes e crianças, as reações adversas gerais de sonolência, febre, irritabilidade/nervosismo e perda de apetite foram relatadas em uma frequência muito comum após a vacinação.

Em um estudo em lactentes separado, 554 bebês receberam 1 ou 3 doses de Nimenrix® e 508 receberam doses de reforço no segundo ano de vida. As reações adversas locais e gerais neste estudo foram semelhantes na frequência ao estudo maior em lactentes.

No grupo de faixa etária de 12 a 14 meses que receberam 2 doses de Nimenrix® com 2 meses de intervalo, a primeira e a segunda doses foram associadas com reactogenicidade local e sistêmica semelhante.



Em um estudo clínico adicional de indivíduos de idade igualada que eram saudáveis ou com risco aumentado de doença meningocócica devido à asplenia anatômica ou funcional (como doença falciforme), o perfil de segurança de Nimenrix® em crianças e adolescentes em risco era geralmente semelhante a aquele observado na população não-asplênica (vide item 2. Resultados de Eficácia).

O grupo de 2 a 5 anos relatou reações adversas gerais com uma frequência que varia de comum (irritabilidade, perda de apetite e febre) a muito comum (sonolência).

Nos grupos de 6-10, 11-17 e ≥ 18 anos de idade, as reações adversas gerais foram relatadas com uma frequência que varia de comum (sintomas gastrointestinais e febre) a muito comum (dor de cabeça e fadiga).

Em um estudo clínico com indivíduos de 11 a 25 anos recebendo concomitantemente ou separadamente as vacinas Nimenrix® e dTpa, as reações locais (dor no local da injeção, vermelhidão e inchaço) e reações gerais (fadiga e dor de cabeça) ocorreram em uma frequência semelhante em ambos os grupos e nos indivíduos na análise combinada (muito comum). As reações gerais dos eventos gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia, dor abdominal) ocorreram com mais frequência (muito comum) e a febre ocorreu com menos frequência (comum) em comparação com os indivíduos na análise agrupada, mas ocorreu em uma frequência semelhante em indivíduos que receberam concomitantemente as vacinas e indivíduos recebendo as vacinas separadamente no estudo.

Em um estudo clínico com mulheres de 9 a 25 anos de idade, as reações locais (dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção de Nimenrix®) e reações gerais (dor de cabeça, febre e fadiga) ocorreram em uma frequência similar em indivíduos que receberam concomitantemente Nimenrix®, dTpa e HPV2 e em indivíduos que receberam Nimenrix® sozinho, como ocorreu nos indivíduos na análise combinada (muito comum). As reações gerais dos eventos gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia, dor abdominal) e mialgia ocorreram em uma frequência semelhante nos dois grupos, mas com mais frequência do que na análise combinada (muito comum), assim como ocorreu a reação geral erupção (comum).

O perfil de reação adversa local e geral de uma dose de reforço de Nimenrix® administrado a indivíduos a partir de 12 meses de idade após a vacinação primária com Nimenrix® ou outras vacinas meningocócicas polisacarídicas comuns ou polissacarídicas conjugadas, foi semelhante ao perfil de reação adversa local e geral observado após a vacinação primária com Nimenrix®, exceto sintomas gastrointestinais (incluindo diarreia, vômito e náusea) que variaram de comum a muito comum entre indivíduos com 6 anos de idade ou mais (versus comuns após a vacinação primária).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdosagem foi relatado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0216.0243

Produzido por:
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Puurs-Sint-Amands – Bélgica

Importado e Registrado por:
Laboratórios Pfizer Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, Km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP
CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

NMXPOI_37

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/05/2025		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/03/2025	0375758257	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada	05/05/2025	VP: - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL) + 2 agulhas
			20/03/2025	0375764251	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	20/03/2025	VP e VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL) + 2 agulhas



02/10/2024	1354713249	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/10/2024	1354713249	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/10/2024	VP: - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL) + 2 agulhas
19/06/2024	0831270241	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/06/2024	0831270241	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/06/2024	VP: - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL) + 2 agulhas
12/04/2024	0467574243	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/04/2024	0467574243	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/04/2024	VP: - APRESENTAÇÕES - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS VPS: - APRESENTAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL) + 2 agulhas
20/01/2023	0064814238	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	20/01/2023	0064814238	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	20/01/2023	VP/VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)



		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				+ 2 agulhas
19/04/2022	2468834224	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2022	2468834224-	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2022	VPS: - RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL) + 2 agulhas
10/02/2022	0505150221	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2022	0505150221	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10-fev-2022	VP: - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL) + 2 agulhas
15/10/2021	4082813217	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2021	1103539/21-1	11958 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do Prazo de Validade do Produto Terminado - Moderada	04-Out-2021	VPS: - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL) + 2 agulhas
07/10/2021	3960167211	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2021	3231796214	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor	17-Ago-2021	VP e VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL) + 2 agulhas
17/06/2021	2350238211	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	09/09/2020	3058547203	1920 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Correção de Dados na Base	21/Mai/2021	VPS: - APRESENTAÇÕES VP: - APRESENTAÇÕES	VP/VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL) + 2 agulhas

		RDC 60/12							
26/04/2021	1598634219	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2021	1598634219	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/Abr/2021	<p>VPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - REAÇÕES ADVERSAS <p>VP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 	VP / VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)
27/01/2021	0357877211	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27-Jan-2021	0357877211	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/Jan/2021	<ul style="list-style-type: none"> - RESULTADOS DE EFICÁCIA - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)
14/09/2020	3124672209	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19-mar-2020	0840107201	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel.	17/ago/2020	<p>VP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DIZERES LEGAIS <p>VPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DIZERES LEGAIS 	VP / VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)
				0840115202	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária.	17/ago/2020			



07/05/2020	1426603202	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07-mai-2020	1426603202	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07-mai-2020	<p>VP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <p>VPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS 	VP / VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)
10/02/2020	0417027200	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10-fev-2020	0417027200	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10-fev-2020	<p>VP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <p>VPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9. REAÇÕES ADVERSAS 	VP / VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)
24/09/2019	2248464197	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18-dez-2018	1192467185	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	26-ago-2019	<ul style="list-style-type: none"> - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Como devo usar este medicamento? 	VP / VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)
05/06/2019	0499701198	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03-jul-2017	1354162175	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	06-mai-2019	<ul style="list-style-type: none"> - Resultados de Eficácia - Posologia e Modo de Usar 	VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)



22/03/2019	261431196	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31-jan-2019	0093797195	PRODUTO BIOLÓGICO – Exclusão de Local de Fabricação do Produto a Granel	31-jan-2019	- Dizeres Legais	VP / VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)
15/10/2018	0996468181	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15-out-2018	0996468181	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15-out-2018	- Advertências e precauções - Dizeres Legais - Reações Adversas	VP / VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)
17/07/2018	0573767182	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17-jul-2018	0573767182	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17-jul-2018	- Advertências e precauções	VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)
26/04/2018	330331184	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26-Abr-2018	330331184	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26-Abr-2018	- Interações Medicamentosas - Reações Adversas - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)
09/04/2018	0273940182	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05-Jul-2017	1383277/17-8	PRODUTO BIOLÓGICO – ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA	12-Mar-2018	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)
23/06/2017	1265846174	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de	23-Jun-2017	1265846174	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de		- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)



		Texto de Bula – RDC 60/12			Texto de Bula – RDC 60/12				
13/06/2017	1176532171	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18-Jan-2017	0098148/17-3	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	13-fev-2017	- IDENTIFICAÇÃO - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 frasco-ampola + 1 seringa preenchida com diluente (0,5 mL)