

Nimenrix[®]

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Pó liófilo injetável

0,5 mL

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nimenrix®
vacina meningocócica ACWY (conjugada)

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para reconstituição com diluente e administração intramuscular.

Embalagens com:

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

USO INTRAMUSCULAR.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 12 MESES DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

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

| | |
|---|-------|
| Polissacarídeo de <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo A ¹ | 5 mcg |
| Polissacarídeo de <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo C ¹ | 5 mcg |
| Polissacarídeo de <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo W-135 ¹ | 5 mcg |
| Polissacarídeo de <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo Y ¹ | 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 12 meses contra doenças meningocócicas invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* dos sorogrupos A, C, W-135 e Y (ver o item Efeitos Farmacodinâmicos).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Avaliou-se a imunogenicidade de uma dose dessa vacina em mais de 8.000 indivíduos com idade \geq a 12 meses.

Concluiu-se sobre a eficácia de **Nimenrix®** pela demonstração de sua não inferioridade imunológica (com base principalmente na comparação das proporções de títulos de rSBA de pelo menos 1:8) em relação a vacinas meningocócicas registradas. Para medir a imunogenicidade usou-se o rSBA ou o hSBA; ambos são biomarcadores da eficácia protetora contra os sorogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y.

Definiu-se a resposta à vacina em indivíduos \geq a 2 anos de idade como a proporção de vacinados com:

- título \geq 32 no rSBA entre os indivíduos inicialmente soronegativos (ou seja, com título <8 no rSBA pré-vacinação);
- aumento de pelo menos 4 vezes no título mostrado no rSBA pós-vacinação em relação à pré-vacinação entre os indivíduos inicialmente soropositivos (ou seja, com título ≥ 8 no rSBA pré-vacinação).

Imunogenicidade da vacina

Imunogenicidade em crianças de 12 a 23 meses:

Nos estudos clínicos MenACWY-TT-039 e MenACWY-TT-040, avaliou-se a resposta imune à **Nimenrix®** e à vacina meningocócica conjugada C-CRM₁₉₇ registrada (MenC-CRM).

Nimenrix® induziu a resposta de anticorpos bactericidas contra os quatro sorogrupos, e a resposta contra o sorogrupo C foi comparável à induzida pela vacina registrada MenC-CRM em termos de títulos ≥ 8 no rSBA (Tabela 1).

Tabela 1: Respostas de anticorpos bactericidas (medidas por rSBA*) em crianças de 12 a 23 meses

| Sorogrupo | Resposta a: | Estudo MenACWY-TT-039 – rSBA ⁽¹⁾ | | | Estudo MenACWY-TT-040 – rSBA ⁽²⁾ | | |
|-----------|------------------|---|-----------------------|-------------------------------|---|-----------------------|----------------------------------|
| | | 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) | 2.205,0 (2.007,8; 2.421,6) | 183 | 98,4% (95,3; 99,7) | 3.169,9 (2.577,2; 3.898,8) |
| C | Nimenrix® | 354 | 99,7% (98,4; 100) | 477,6 (437,3; 521,6) | 183 | 97,3% (93,7; 99,1) | 828,7 (672,4; 1.021,4) |
| | vacina MenC-CRM | 121 | 97,5% (92,9; 99,5) | 212,3 (170,0; 265,2) | 114 | 98,2% (93,8; 99,8) | 691,4 (520,8; 917,9) |
| W-135 | Nimenrix® | 354 | 100% (99,0; 100) | 2.681,7 (2.453,1; 2.931,6) | 186 | 98,4% (95,4; 99,7) | 4.022,3 (3.269,2; 4.948,8) |
| Y | Nimenrix® | 354 | 100% (99,0; 100) | 2.729,4 (2.472,7; 3.012,8) | 185 | 97,3% (93,8; 99,1) | 3.167,7 (2.521,9; 3.978,9) |

A análise da imunogenicidade foi conduzida nas coortes “de acordo com o protocolo” (ATP) de imunogenicidade.

⁽¹⁾ Amostras de sangue coletadas 42 a 56 dias pós-vacinação.

⁽²⁾ Amostras de sangue coletadas 30 a 42 dias pós-vacinação.

*Testado nos laboratórios da GlaxoSmithKline

TMG: título médio geométrico.

No estudo MenACWY-TT-039 também se mediu a atividade bactericida sérica, com soro humano como fonte de complemento (teste hSBA), utilizando-se como *endpoint* secundário os títulos obtidos (Tabela 2).

Tabela 2: Respostas de anticorpos bactericidas (medidas por hSBA*) em crianças de 12 a 23 meses

| Grupo | Resposta a: | N | Estudo MenACWY-TT-039 – hSBA ⁽¹⁾ | |
|-------|------------------|-----|---|-------------------------|
| | | | ≥8 (IC de 95%) | TMG (IC de 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) | 196,0 (175,4; 219,0) |
| | vacina 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) |

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP de imunogenicidade.

⁽¹⁾ Amostras de sangue coletadas 42 a 56 dias pós-vacinação.

*Testado nos laboratórios da GlaxoSmithKline

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 outra vacina para comparação. Em um dos estudos, o MenACWY-TT-081, usou-se como comparador uma dose de MenC-CRM registrada e no outro, o MenACWY-TT-038, uma dose da vacina meningocócica simples de polissacarídeos dos sorogrupos A, C, W-135 e Y (ACWY-PS) registrada de GlaxoSmithKline Biologicals.

No estudo MenACWY-TT-038, **Nimenrix®** demonstrou ser não inferior à ACWY-PS registrada em termos de resposta relativamente aos quatro sorogrupos (A, C, W-135 e Y) (Tabela 3).

Tabela 3: Respostas de anticorpos bactericidas (medidas por rSBA*) à Nimenrix® e à vacina ACWY-PS em crianças de 2 a 10 anos um mês após a vacinação – estudo MenACWY-TT-038

| Sorogrupo | Nimenrix® | | | vacina ACWY-PS | | |
|-----------|------------------|-------------------|--------------------|----------------|-------------------|--------------------|
| | N | RV (IC de 95%) | TMG (IC de 95%) | N | RV (IC de 95%) | TMG (IC de 95%) |

| | | | | | | |
|-------|-----|-----------------------|----------------------------------|-----|-----------------------|-------------------------------|
| A | 638 | 88,6% (85,8; 90,9) | 6,309,7 (5.979,0; 6.658,8) | 206 | 65,5% (58,6; 72,0) | 2,309,4 (2.055,8; 2.594,3) |
| C | 732 | 95,9% (94,2; 97,2) | 4,983,6 (4.514,1; 5.502,0) | 251 | 89,6% (85,2; 93,1) | 1386,8 (1.108,9; 1.734,4) |
| W-135 | 738 | 97,4% (96,0; 98,4) | 11,569,8 (10.910,7; 12.268,7) | 252 | 82,5% (77,3; 87,0) | 2,150,6 (1.823,9; 2.535,8) |
| Y | 771 | 92,5% (90,4; 94,2) | 10,886,6 (10.310,7; 11.494,5) | 258 | 68,6% (62,6; 74,2) | 2,544,7 (2.178,2; 2.972,9) |

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP de imunogenicidade.

RV: resposta à vacina.

*Testado nos laboratórios da GlaxoSmithKline

No estudo MenACWY-TT-081, **Nimenrix®** (N=268) demonstrou ser não inferior à MenC-CRM registrada (N=92) em termos de resposta relativamente ao sorogrupo MenC [respostas de 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®** [2.794,8 (IC de 95%: 2393,5; 3263,3)] em comparação com a MenC-CRM [5.291,6 (IC de 95%: 3.814,6; 7.340,5)].

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

Em dois estudos clínicos, um deles conduzido em adolescentes de 11 a 17 anos (o MenACWY-TT-036) e o outro em adultos de 18 a 55 anos (o 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 ACWY-PS em termos de resposta. A resposta induzida por **Nimenrix®** relativamente aos quatro sorogrupos meningocócicos foi similar ou mais alta do que a induzida pela vacina ACWY-PS (Tabela 4).

Tabela 4: Respostas de anticorpos bactericidas (medidas por rSBA*) à **Nimenrix® e à vacina ACWY-PS em crianças de 11 a 17 anos e adultos (idade ≥18 anos) um mês após a vacinação**

| Estudo (faixa etária) | Sorogrupo | Nimenrix® | | | vacina ACWY-PS | | |
|--|-----------|------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------|-----------------------|-------------------------------|
| | | N | RV (IC de 95%) | TMG (IC de 95%) | N | RV (IC de 95%) | TMG (IC de 95%) |
| Estudo MenACWY-TT- 036 (11 a 17 anos) | A | 615 | 85,4% (82,3; 88,1) | 6.106,8 (5.739,5; 6.497,6) | 215 | 79,5% (73,5; 84,7) | 3.203,0 (2.854,1; 3.594,6) |
| | C | 719 | 97,1% (95,6; 98,2) | 12.645,5 (11.531,8; 13.866,7) | 237 | 96,6% (93,5; 98,5) | 8.271,6 (6.937,3; 9.862,4) |
| | W-135 | 717 | 96,5% (94,9; 97,7) | 8.390,1 (7.777,8; 9.050,7) | 242 | 88,0% (83,2; 91,8) | 2.679,3 (2.363,7; 3.037,2) |
| | Y | 737 | 93,1% (91,0; 94,8) | 13.865,2 (12.968,1; 14.824,4) | 246 | 78,0% (72,3; 83,1) | 5.245,3 (4.644,2; 5.924,1) |
| Estudo MenACWY-TT- 035 (18 a 55 anos) | A | 743 | 80,1% (77,0; 82,9) | 3.624,7 (3.371,7; 3.896,8) | 252 | 69,8% (63,8; 75,4) | 2.127,2 (1.909,2; 2.370,1) |
| | C | 849 | 91,5% (89,4; 93,3) | 8.865,9 (8.011,0; 9.812,0) | 288 | 92,0% (88,3; 94,9) | 7.371,2 (6.297,4; 8.628,2) |
| | W-135 | 860 | 90,2% (88,1; 92,1) | 5.136,2 (4.698,8; 5.614,3) | 283 | 85,5% (80,9; 89,4) | 2.461,3 (2.081,0; 2.911,0) |
| | Y | 862 | 87,0% (84,6; 89,2) | 7.710,7 (7.100,1; 8.373,8) | 288 | 78,8% (73,6; 83,4) | 4.314,3 (3.782,1; 4.921,5) |

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP de imunogenicidade.

RV: resposta à vacina.

*Testado nos laboratórios da GlaxoSmithKline

Em um estudo descritivo, realizado em 194 indivíduos adultos de 56 anos de idade ou mais (estudo MenACWY-TT-085), **Nimenrix®** apresentou imunogenicidade, com uma taxa de resposta à vacina ≥ 63,4% e com ≥ 97,4% dos indivíduos com títulos de rSBA ≥ 8, contra todos os quatro sorogrupos. Além disso, pelo menos 93,2% dos indivíduos atingiram o limite mais conservador de proteção de títulos de rSBA ≥ 128.

Persistência da resposta imune

A persistência da resposta imune induzida por **Nimenrix®** foi avaliado de 12 a 42 meses após a vacinação em indivíduos com idade de 12 meses a 55 anos.

Em todas as faixas etárias, os TMGs atingidos no rSBA, relativos aos quatro sorogrupos, no *time-point* de persistência foram mais altos do que antes da vacinação.

Considerando-se todos os sorogrupos (A, C, W-135 e Y), a persistência dos anticorpos induzidos por **Nimenrix®** foi similar ou mais alta do que a dos anticorpos induzidos pelas vacinas meningocócicas registradas (ou seja, a MenC-CRM nos indivíduos de 12 a 23 meses e a ACWY-PS naqueles com idade a partir de 2 anos).

Considerando-se todos os sorogrupos (A, C, W-135 e Y), a persistência dos anticorpos induzidos por **Nimenrix®** foi similar ou mais alta do que a dos anticorpos induzidos pelas vacinas meningocócicas registradas (ou seja, a MenC-CRM nos indivíduos de 12 a 23 meses e a ACWY-PS naqueles com idade a partir de 2 anos).

Em contraste com a persistência de MenA medida por rSBA observada entre as faixas etárias, quando se usou o teste com complemento humano (hSBA) houve um declínio mais rápido (medido dos 12 meses pós-dose em diante) dos títulos de anticorpos bactericidas séricos contra MenA do que contra os sorogrupos C, W-135 e Y (Tabelas 5, 6 e 8). Esse rápido declínio de anticorpos contra MenA observado no hSBA também ocorreu com outras vacinas meningocócicas. A relevância clínica do rápido declínio dos títulos de anticorpos contra MenA no hSBA é desconhecida (ver o item Advertências e Precauções).

Persistência da resposta imune em crianças de 12 a 23 meses de idade:

No estudo MenACWY-TT-048, a persistência da resposta imune foi avaliada por rSBA e hSBA dois anos após a vacinação em crianças que haviam sido imunizadas no estudo MenACWY-TT-039 (Tabela 5).

Tabela 5: Dados de persistência após dois anos em crianças com 12 a 23 meses de idade na ocasião da vacinação

| Sorogrupo | Resposta a: | rSBA* | | | hSBA** | | |
|-----------|--------------------|-------|-----------------------|-------------------------|--------|-----------------------|----------------------|
| | | N | ≥8 (IC de 95%) | TMG (IC de 95%) | N | ≥8 (IC de 95%) | TMG (IC de 95%) |
| A | Nimenrix® | 181 | 97,8% (94,4; 99,4) | 420,3 (356,1; 495,9) | 183 | 23,0% (17,1; 29,7) | 3,8 (3,2; 4,5) |
| C | Nimenrix® | 186 | 88,2% (82,6; 92,4) | 98,1 (77,7; 123,8) | 175 | 86,9% (80,9; 91,5) | 50,2 (38,7; 65,1) |
| | Vacina MenC-CRM | 29 | 69,0% (49,2; 84,7) | 53,5 (25,5; 112,0) | 19 | 52,6% (28,9; 75,6) | 10,4 (4,4; 22,8) |
| W-135 | Nimenrix® | 188 | 98,9% (96,2; 99,9) | 369,9 (342,0; 460,5) | 180 | 91,1% (86,0; 94,8) | 77,7 (61,8; 97,6) |
| Y | Nimenrix® | 188 | 97,9% (94,6; 99,4) | 396,6 (324,0; 485,5) | 154 | 87,0% (80,7; 91,9) | 58,1 (44,5; 75,8) |

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP de persistência* Teste rSBA foi realizado nos laboratórios da *Public Health England (PHE)*, no Reino Unido

** Testado nos laboratórios da GlaxoSmithKline

Persistência da resposta imune em crianças de 6 a 10 anos de idade:

No estudo MenACWY-TT-028, a persistência da resposta imune foi avaliada por hSBA um ano após a vacinação em crianças de 6 a 10 anos de idade que haviam sido imunizadas no estudo MenACWY-TT-027 (Tabela 6).

Tabela 6: Dados obtidos um mês após a vacinação e dados de persistência um ano depois (medida por hSBA*) em crianças de 6 a 10 anos de idade

| Sorogrupo | Resposta a: | 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) |
| | 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) | 155,8 (99,3; 244,3) | 105 | 95,2% (89,2; 98,4) | 129,5 (95,4; 175,9) |
| | 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) | 133,5 (99,9; 178,4) | 103 | 100% (96,5; 100) | 256,7 (218,2; 301,9) |
| | 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% | 95,1 | 106 | 99,1% | 265,0 |

| | | | | | | | |
|--|---------|----|-----------------------|---------------------|----|-----------------------|--------------------|
| | | | (73,7; 90,2) | (62,4; 145,1) | | (94,9; 100) | (213,0; 329,6) |
| | 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.

* Testado nos laboratórios da GlaxoSmithKline

Persistência da resposta imune em adolescentes de 11 a 17 anos de idade:

No estudo MenACWY-TT-043, a persistência da resposta imune foi avaliada dois anos após a vacinação em adolescentes que haviam sido imunizados no estudo MenACWY-TT-036 (Tabela 7). A Tabela 4 contém os resultados primários desse último estudo.

Tabela 7: Dados de persistência após dois anos (medida por rSBA*) em adolescentes com 11 a 17 anos na ocasião da vacinação

| Sorogrupo | Nimenrix® | | | vacina ACWY-PS | | |
|-----------|-----------|-----------------------|-------------------------------|----------------|-----------------------|------------------------------|
| | N | ≥8 (IC de 95%) | TMG (IC de 95%) | N | ≥8 (IC de 95%) | TMG (IC de 95%) |
| A | 445 | 99,8% (98,8; 100) | 1.517,4 (1.399,7; 1.645,1) | 144 | 100% (97,5; 100) | 810,6 (695,9; 944,3) |
| C | 447 | 99,3% (98,1; 99,9) | 1.121,9 (996,9; 1.262,6) | 145 | 98,6% (95,1; 99,8) | 1499,0 (1.119,6; 2.006,8) |
| W-135 | 447 | 99,6% (98,4; 99,9) | 2.070,6 (1.869,6; 2.293,0) | 143 | 95,1% (90,2; 98,0) | 442,6 (341,8; 573,0) |
| Y | 447 | 100% (99,2; 100) | 3.715,9 (3.409,3; 4.049,9) | 142 | 97,2% (92,9; 99,2) | 1090,3 (857,7; 1.386,1) |

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP de persistência.

* Teste rSBA foi realizado nos laboratórios da *Public Health England (PHE)*, no Reino Unido

Persistência da resposta imune avaliada por hSBA em adolescentes e adultos (11 a 25 anos):

No estudo MenACWY-TT-059, a persistência da resposta imune foi avaliada por hSBA um ano após a vacinação em adolescentes e adultos (faixa etária de 11 a 25 anos) que haviam sido imunizados no estudo MenACWY-TT-052.

Considerando-se todos os sorogrupos (A, C, W-135 e Y), a persistência dos anticorpos induzidos por **Nimenrix®** foi similar ou maior do que a dos anticorpos induzidos pela vacina meningocócica quadrivalente conjugada com toxoide diftérico (DT) registrada (ACWY-DT) (Tabela 8).

Tabela 8: Dados obtidos um mês após a vacinação e dados de persistência um ano depois em adolescentes e adultos (de 11 a 25 anos) avaliados por hSBA*

| Sorogrupo | Resposta a: | 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® | 356 | 82,0% (77,6; 85,9) | 58,7 (48,6; 70,9) | 350 | 29,1% (24,4; 34,2) | 5,4 (4,5; 6,4) |
| | ACWY-DT | 108 | 73,1% (63,8; 81,2) | 41,3 (27,7; 61,5) | 112 | 31,3% (22,8; 40,7) | 6,0 (4,3; 8,4) |
| C | Nimenrix® | 359 | 96,1% (93,5; 97,9) | 532,0 (423,8; 667,8) | 336 | 94,9% (92,0; 97,0) | 172,0 (142,5; 207,4) |
| | ACWY-DT | 114 | 99,1% (95,2; 100) | 319,9 (220,0; 465,2) | 105 | 73,3% (63,8; 81,5) | 46,7 (30,2; 72,1) |
| W-135 | Nimenrix® | 334 | 91,0% (87,4; 93,9) | 116,8 (96,8; 141,0) | 327 | 98,5% (96,5; 99,5) | 197,5 (173,0; 225,5) |
| | ACWY-DT | 97 | 75,3% (65,5; 83,5) | 71,9 (44,8; 115,4) | 108 | 75,9% (66,7; 83,6) | 49,5 (33,0; 74,4) |
| Y | Nimenrix® | 364 | 95,1% (92,3; 97,0) | 246,0 (207,7; 291,4) | 356 | 97,8% (95,6; 99,0) | 271,8 (237,5; 311,2) |
| | ACWY-DT | 112 | 81,3% (72,8; 88,0) | 103,8 (68,0; 158,5) | 113 | 86,7% (79,1; 92,4) | 101,0 (69,9; 145,9) |

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP de persistência.

* Testado nos laboratórios da GlaxoSmithKline

Memória imune

No estudo MenACWY-TT-014, a indução de memória imune foi avaliada um 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 que haviam sido imunizadas no estudo MenACWY-TT-013, aos 12 a 14 meses de idade, com **Nimenrix®** ou com a vacina MenC-CRM registrada.

Um mês após a dose de estímulo, os TMGs induzidos nos indivíduos previamente imunizados com **Nimenrix®** aumentaram 6,5 a 8 vezes relativamente aos sorogrupos A, C, W-135 e Y e indicam que **Nimenrix®** induz memória imune contra os quatro sorogrupos. O TMG contra MenC pós-estímulo medido por rSBA foi similar nos dois grupos de estudo, indicando que **Nimenrix®** induz memória imune contra o sorogrupo C análoga à induzida pela vacina MenC-CRM registrada (Tabela 9).

Tabela 9: Resposta imune (medida por rSBA*) um mês após vacinação de estímulo em indivíduos já imunizados aos 12 a 14 meses de idade com Nimenrix® ou com vacina MenC-CRM

| Sorogrupo | Resposta a: | Pré-estímulo | | Pós-estímulo | |
|-----------|--------------------|--------------|---------------------------|--------------|---------------------------------|
| | | N | TMG (IC de 95%) | N | TMG (IC de 95%) |
| A | Nimenrix® | 32 | 544,0 (325,0; 910,7) | 25 | 3.321,9 (2.294,2; 4.810,0) |
| C | Nimenrix® | 31 | 174,0 (104,8; 288,9) | 32 | 5.965,7 (4.128,4; 8.620,7) |
| | Vacina MenC-CRM | 28 | 34,4 (15,8; 75,3) | 30 | 5.265,2 (3.437,3; 8.065,1) |
| W-135 | Nimenrix® | 32 | 643,8 (394,1; 1.051,8) | 32 | 11.058,1 (8.587,2; 14.239,9) |
| Y | Nimenrix® | 32 | 439,8 (274,0; 705,9) | 32 | 5.736,6 (4.215,9; 7.806,0) |

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP de imunogenicidade.

* Testado nos laboratórios da GlaxoSmithKline

Imunogenicidade em indivíduos previamente imunizados com uma vacina meningocócica de polissacarídeos comum

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 a 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®** (Tabela 10). A relevância clínica dessa observação é desconhecida, já que todos os participantes atingiram títulos ≥ 8 no rSBA relativamente a todos os sorogrupos (A, C, W-135 e Y).

Tabela 10: Resposta imune (medida por rSBA*) um mês após o uso de Nimenrix®, de acordo com o histórico de imunização meningocócica dos indivíduos vacinados

| Sorogrupo | 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) | 6.868,8 (6.044,9; 7.805,0) | 69 | 100% (94,8; 100) | 13.014,9 (10.722,2; 15.798,0) |
| C | 169 | 100% (97,8; 100) | 1.945,8 (1.583,3; 2.391,1) | 75 | 100% (95,2; 100) | 5.494,6 (4.266,3; 7.076,5) |
| W-135 | 169 | 100% (97,8; 100) | 4.635,7 (3.942,5; 5.450,7) | 75 | 100% (95,2; 100) | 9.078,0 (7.087,7; 11.627,1) |
| Y | 169 | 100% (97,8; 100) | 7.799,9 (6.682,8; 9.103,6) | 75 | 100% (95,2; 100) | 13.895,5 (11.186,2; 17.260,9) |

A análise da imunogenicidade foi conduzida na coorte ATP de imunogenicidade.

** Testado nos laboratórios da GlaxoSmithKline

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os anticorpos meningocócicos anticapsulares protegem contra doenças meningocócicas por meio de eliminação bactericida mediada por complemento. **Nimenrix®** induz a produção de anticorpos contra os polissacarídeos capsulares dos sorogrupos A, C, W-135 e Y, conforme medido por testes que usam complemento de coelho (rSBA) ou complemento humano (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.

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.

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.

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.

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.

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

Como ocorre com qualquer vacina, pode não haver resposta imune em todos os vacinados.

É previsível que, em pacientes em tratamento com imunossupressores ou em indivíduos com imunodeficiência, a vacina possa não induzir uma resposta imune adequada.

Não há avaliação da segurança e da imunogenicidade desta vacina em pacientes com suscetibilidade aumentada a infecções meningocócicas causadas por doenças como deficiência de componentes terminais do complemento e asplenia anatômica ou funcional. Nesses indivíduos pode não haver resposta imune adequada.

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

Quando se utilizou complemento humano no teste bactericida do soro, o declínio dos títulos de anticorpos contra MenA foi mais rápido do que o de anticorpos contra os sorogrupos C, W-135 e Y (ver o item Resultados de Eficácia). Em indivíduos sob risco específico de exposição a MenA que já receberam a primeira dose de **Nimenrix®**, pode-se cogitar a administração da segunda dose se já se passou mais de um ano desde a primeira. Os dados disponíveis indicam que uma segunda dose induz resposta imune anamnésica nos quatro sorogrupos de meningococo contidos na vacina. As informações atuais sobre a segurança de uma segunda dose de **Nimenrix®** são muito limitadas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

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.

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.

Categoria C de risco na gravidez.

Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nimenrix® pode ser administrado concomitantemente com qualquer uma das seguintes: vacina contra hepatite A (HAV), vacina contra 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.

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

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

Um mês após a coadministração de **Nimenrix®** com uma vacina conjugada pneumocócica 10-valente, 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.

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 DOS MEDICAMENTOS

Cuidados de conservação

Conservar sob refrigeração (de +2°C a +8°C). Não congelar.

Conservar o produto na embalagem original a fim de protegê-lo da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

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.

Aspecto físico/características organolépticas

O pó da vacina é branco. O diluente é transparente e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vacinação primária

Uma dose única de 0,5 mL da vacina reconstituída é usada para a imunização.

Vacinação de reforço

Nimenrix® pode ser administrado em indivíduos que já tenham sido imunizados com uma vacina comum de polissacarídeos meningocócicos.

Não há dados disponíveis sobre indivíduos previamente imunizados com a vacina meningocócica C conjugada.

Não se estabeleceu a necessidade de dose de reforço em indivíduos previamente imunizados com **Nimenrix®**.

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

População Pediátrica

A segurança e a eficácia de **Nimenrix®** em crianças com menos de 12 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de usar

Nimenrix® deve ser aplicado somente por meio de injeção intramuscular, de preferência no músculo deltoide.

Em crianças de 12 a 23 meses de idade, a vacina também pode ser administrada na parte anterolateral da coxa (ver o item Advertências e Precauções e o item Interações Medicamentosas).

Instruções para reconstituição da vacina com o diluente apresentado em ampola

Nimenrix® tem de ser reconstituído adicionando-se todo o diluente contido na ampola ao pó contido no frasco-ampola. Para fazer isso, quebre a parte superior da ampola, extraia o diluente com uma seringa e acrescente-o 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.

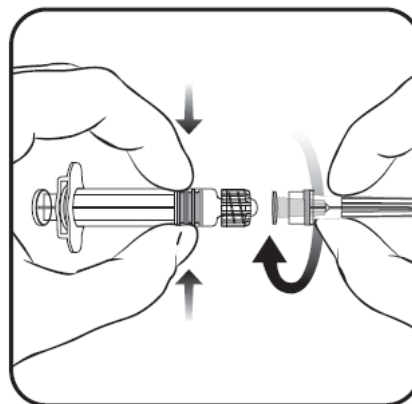
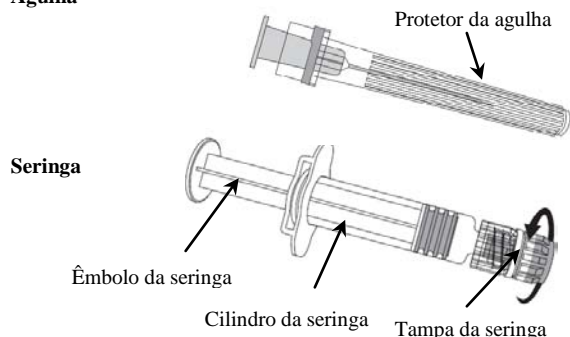
Deve-se utilizar uma agulha nova para administrar a vacina.

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

Nimenrix® tem de 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



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, 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. Feito isso, 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.

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 abaixo baseia-se em uma análise combinada de 8.108 indivíduos que receberam uma dose de **Nimenrix®** em estudos clínicos. Essa análise combinada inclui dados de 2.237 crianças (12 a 23 meses de idade), 1.809 crianças (2 a 10 anos de idade), 2.011 adolescentes (11 a 17 anos de idade) e 2.051 adultos (18 a 55 anos de idade).

As reações adversas relatadas são listadas abaixo de acordo com a seguinte frequência:

Muito comuns: >1/10
Comuns: >1/100 a <1/10
Incomuns: >1/1.000 a <1/100
Raras: >1/10.000 a <1/1.000
Muito raras: <1/10.000

Reações muito comuns (>1/10): perda de apetite, irritabilidade, sonolência, cefaleia, febre, inchaço, dor e rubor no local da injeção, fadiga.

Reações comuns (>1/100 a <1/10): sintomas gastrointestinais (incluindo diarreia, vômito e náusea), hematoma no local da injeção.

Reações incomuns (>1/1.000 a <1/100): insônia, choro, hipoestesia, vertigem, prurido, rash, mialgia, dor nas extremidades, mal-estar, reação no local da injeção (incluindo induração, prurido, calor, anestesia).

Dados pós-comercialização:

Reação rara (>1/10.000 a <1/1.000): Inchaço extenso no membro do local da injeção, frequentemente associada a eritema, algumas vezes envolvendo a articulação adjacente ou inchaço de todo o membro.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/index_usu.htm, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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

MS: 1.0107.0306

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira
CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Rue de l’Institut, 89 – 1330 Rixensart – Bélgica
Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de la Noire Epine, Rue Fleming, 20 – 1300 Wavre – Bélgica, ou
GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Rue des Aulnois, 637 – 59230 Saint-Amand-Les-Eaux – França

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nimenrix_inj_GDS005_L0521



Histórico de Alteração de Bula

| Dados da Submissão Eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|---|--|---------------|--|-------------------|---|----------------|--|
| Data do Expediente | Nº Expediente | Assunto | Data do Expediente | Nº Expediente | Assunto | Data da Aprovação | Itens de bula | Versões VP/VPS | Apresentações Relacionadas |
| 30/01/2015 | 0088810/15-9 | 10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 31/07/2012 | 0621770/12-2 | 1529 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto | 07/07/2014 | Registro de Produto | VP e VPS | PO LIOF INJ CT FA VD INC + SOL DIL SER VD INC X 0,5 ML |
| 04/03/2015 | Não se aplica | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 15/01/2015 | 0042601/15-6 | 10467 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nome Comercial em Vacinas por Decisão Judicial | 26/01/2015 | Identificação do medicamento; Indicações; Resultados de Eficácia; Caravterísticas Farmacológicas, Contraindicações; Advertências e Precauções; Interações Medicamentosas; Posologia e Modo de Usar; Reações Adversas; Para que este medicamento é indicado?; Como este medicamento funciona?; Quando não devo usar este medicamento?; O que devo saber antes de usar este medicamento?; Como devo usar este medicamento?; Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP e VPS | PO LIOF INJ CT FA VD INC + SOL DIL SER VD INC X 0,5 ML |