

Nimenrix™

Vaccin méningococcique polysidique des sérogroupes A, C, W-135 et Y conjugué

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient 5 microgrammes d'oligoside de *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A¹, C¹, W-135¹ et Y¹.

1°conjugué à une protéine vectrice, l’anatoxine tétanique

44 microgrammes

FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

DONNEES CLINIQUES

Indications

Immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W-135 et Y (voir rubrique « *Pharmacodynamique* »).

Posologie et mode d'administration

Primovaccination

Une dose unique de 0,5 ml de vaccin reconstitué est utilisée pour l’immunisation.

Rappel

Une dose de rappel de ***Nimenrix™*** peut être administrée chez les sujets ayant été vaccinés antérieurement par un vaccin méningococcique polysidique non conjugué.

Il n’existe aucune donnée chez les sujets ayant été vaccinés antérieurement par un vaccin méningococcique du sérogruppe C conjugué.

La nécessité d’une dose de rappel chez les sujets primovaccinés par ***Nimenrix™*** n’a pas été établie.

Nimenrix™ doit être utilisé conformément aux recommandations officielles disponibles.

Nimenrix™ doit être injecté uniquement par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde. Chez les enfants de 12 à 23 mois, le vaccin peut également être administré dans la cuisse, sur la face antérolatérale (voir rubriques « *Mises en garde et précautions* » et « *Interactions* »).

Contre-indications

Nimenrix™ ne doit pas être administré aux sujets présentant une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients contenus dans le vaccin (voir rubriques « *Composition qualitative et quantitative* » et « *Liste des excipients* »).

Mises en garde et précautions

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

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée de l’évaluation des antécédents médicaux (notamment en ce qui concerne les vaccinations antérieures et la survenue possible d’effets indésirables) et d’un examen clinique.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé d’assurer une surveillance et de disposer d’un traitement médical approprié pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique après l’administration du vaccin.

Comme avec les autres vaccins, l’administration de ***Nimenrix™*** doit être reportée chez les sujets souffrant d’affections aiguës sévères accompagnées de fièvre. La vaccination ne doit pas être reportée en présence d’une infection bénigne, notamment en cas de rhume.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, voire avant, toute vaccination comme réaction psychogène à l’injection. Il importe donc de mettre en place des mesures visant à prévenir les blessures en cas d’évanouissement.

Comme les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, ***Nimenrix™*** doit être injecté avec précaution en présence d’une thrombopénie ou d’autres troubles de la coagulation, car l’administration intramusculaire peut entraîner un saignement chez ces sujets.

Nimenrix™ ne confèrera une protection que contre les sérogroupes A, C, W-135 et Y de *Neisseria meningitidis*. Le vaccin ne protégera pas contre les autres sérogroupes de *Neisseria meningitidis*.

Comme avec tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou présentant un déficit immunitaire, la vaccination pourrait ne pas induire une réponse immunitaire suffisante.

La tolérance et l’immunogénéicité n’ont pas été évaluées chez les patients présentant un risque accru d’infection méningococcique en raison de pathologies telles que des déficits de la fraction terminale du complément et une asplénie anatomique ou fonctionnelle. Chez ces sujets, il est possible que la réponse immunitaire ne soit pas suffisante.

Bien que ***Nimenrix™*** contienne l’anatoxine tétanique, ce vaccin ne remplace pas la vaccination antitétanique.

On a observé un déclin plus rapide des titres d’anticorps sériques bactéricides contre MenA que pour les autres groupes (C, W-135, Y) lorsque du sérum humain était utilisé comme source de complément dans le dosage (voir la rubrique « *Effets pharmacodynamiques* »). Chez les sujets considérés comme à risque particulier d’exposition à la MenA et dont la première dose de ***Nimenrix™*** remonte à plus d’un an, il peut être envisagé d’administrer une seconde dose de ***Nimenrix™***. Les données disponibles indiquent qu’une seconde dose induira une réponse anamnestique en anticorps dirigés contre les quatre types méningococciques du vaccin. Les données concernant la tolérance d’une seconde dose de ***Nimenrix™*** sont à ce jour très limitées.

Interactions

Nimenrix™ peut être administré en même temps qu’un ou plusieurs des vaccins suivants : les vaccins contre l’hépatite A (VHA) et l’hépatite B (VHB), le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), le vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (RORV), le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent ou le vaccin antigrippal saisonnier non adjuvanté.

Nimenrix™ peut également être administré en même temps que les vaccins combinés diphtérie - tétanos - coqueluche acellulaire au cours de la deuxième année de vie, notamment la combinaison de vaccins DTCa avec l’hépatite B, polyo inactivé ou *Haemophilus influenzae* type b, tel que le vaccin DTCa-VHB-PVI/Hib.

La tolérance et l’immunogénéicité de ***Nimenrix™*** ont été évaluées lorsqu’il était administré séquentiellement ou co-administré avec un vaccin DTCa-VHB-PVI/Hib au cours de la deuxième année de vie. L’administration de ***Nimenrix™*** un mois après le vaccin DTCa-VHB-PVI/Hib donnait des moyennes géométriques des titres MenA, MenC et MenW-135 inférieures (MGT) avec un dosage sérique

bactéricide utilisant le sérum de lapin comme source de complément (ASB_{lapin}). La pertinence clinique de cette observation est inconnue étant donné qu’au moins 99,4 % des sujets (N=178) avaient des titres en ASB_{lapin} ≥ 8 pour chaque groupe (A, C, W-135, Y). Chaque fois que possible, ***Nimenrix™*** et un vaccin contenant une anatoxine tétanique (AT), tel que le vaccin DTCa-VHB-PVI/Hib, seront co-administrés ou ***Nimenrix™*** sera administré au moins un mois avant le vaccin contenant l’AT.

Un mois après la co-administration avec un vaccin pneumococcique 10-valent conjugué, les moyennes géométriques des concentrations d’anticorps (MGC) et les MGT d’anticorps observées au cours du test de l’activité opsonophagocytaire (OPA) étaient inférieures pour l’un des sérotypes pneumococciques (18C conjugué à l’anatoxine tétanique comme protéine vectrice). La pertinence clinique de cette observation n’est pas connue. L’administration concomitante n’a pas eu d’effet sur les neuf autres sérotypes pneumococciques.

Si ***Nimenrix™*** doit être administré en même temps qu’un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés à des sites d’injection différents.

Comme avec les autres vaccins, la réponse immunitaire induite peut ne pas être suffisante chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

Grossesse et allaitement

L’expérience de l’utilisation de ***Nimenrix™*** chez les femmes enceintes est limitée. Les études chez l’animal menées avec ***Nimenrix™*** n’ont pas mis en évidence d’effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique « *Données de sécurité préclinique* »).

Nimenrix™ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue et à condition que les avantages possibles l’emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

La tolérance de ***Nimenrix™*** administré pendant l’allaitement n’a pas été évaluée. On ne sait pas si ***Nimenrix™*** est excrété dans le lait maternel.

Nimenrix™ ne doit être utilisé pendant l’allaitement que si les avantages possibles l’emportent sur les risques éventuels.

Effets sur la conduite et l’utilisation de machines

Les effets de ***Nimenrix™*** sur l’aptitude à conduire et à utiliser des machines n’ont pas été étudiés.

Effets indésirables

Le profil de tolérance présenté ci-dessous repose sur une méta-analyse de 8108 sujets ayant été vaccinés avec une dose de ***Nimenrix™*** dans le cadre d’études cliniques.

Les effets indésirables observés sont présentés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent	≥ 1/10
Fréquent	≥ 1/100 à < 1/10
Peu fréquent	≥ 1/ 000 à < 1/100
Rare	≥ 1/10 000 à < 1/1 000
Très rare	< 1/10 000

Fréquence non déterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : perte de l’appétit

Affections psychiatriques

Très fréquent : irritabilité

Peu fréquent : insomnie, pleurs

Affections du système nerveux

Très fréquent : assoupissement, céphalées

Peu fréquent : hypoesthésie, vertiges

Affections gastro-intestinales

Fréquent : symptômes gastro-intestinaux (tels que nausées, vomissements et diarrhées)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : prurit, rash

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : myalgie et douleur dans les membres

Troubles généraux et anomalies au site d’administration

Très fréquent : fièvre, œdème, douleur et rougeur au site d’injection, fatigue

Fréquent : hématome au site d’injection

Peu fréquent : malaise, réaction au site d’injection (dont induration, prurit, chaleur, anesthésie)

Surdosage

Aucun cas de surdosage n’a été rapporté.

DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Pharmacodynamique

Classe pharmacothérapeutique : vaccins bactériens, code ATC J07AH08

Mécanisme d’action

Les anticorps anticapsulaires dirigés contre les méningocoques protègent contre les infections méningococciques par l’activité bactéricide résultant de la voie du complément. ***Nimenrix™*** induit la production d’anticorps bactéricides dirigés contre les polysaccharides capsulaires des sérogroupes A, C, W-135 et Y tel que mesuré au cours des dosages utilisant soit du sérum de lapin (ASB_{lapin}) soit du sérum humain (ASB_{humain}) en tant que source de complément. En conjuguant les polysaccharides capsulaires à une protéine vectrice contenant des épitopes de lymphocyte T, les vaccins méningococciques conjugués tels que ***Nimenrix™*** modifient la nature de la réponse immunitaire aux polysaccharides capsulaires, la rendant T-dépendante.

Effets pharmacodynamiques

Le programme clinique de ***Nimenrix™*** comportait 17 études cliniques menées dans 17 pays du monde. L’immunogénéicité d’une dose de ***Nimenrix™*** a été évaluée chez plus de 8000 sujets âgés de 12 mois à 55 ans.

L’efficacité du vaccin a été déduite de la non-infériorité immunologique démontrée (basée essentiellement sur une comparaison des rapports avec les titres en ASB_{lapin} d’au moins 1:8) par rapport aux vaccins méningococciques autorisés. L’immunogénéicité a été mesurée en utilisant l’ASB_{lapin} ou l’ASB_{humain} qui sont des biomarqueurs de l’efficacité protectrice contre les groupes méningococciques A, C, W-135 et Y.

Chez les sujets âgés de 2 à 55 ans, la réponse vaccinale a été évaluée par le pourcentage de sujets ayant :

- des titres en ASB_{lapin} ≥ 32 chez ceux initialement séronégatifs (c-à-d titre en ASB_{lapin} pré-vaccinal < 8).
- une multiplication par au moins 4 des titres en ASB_{lapin} entre la pré- et la post-vaccination chez ceux qui étaient initialement séropositifs (c-à-d titre en ASB_{lapin} pré-vaccinal ≥ 8).

Immunogénéicité vaccinale

Immunogénéicité chez les enfants de 12 à 23 mois.

Dans les études cliniques MenACWY-AT-039 et MenACWY-AT-040, on a évalué la réponse immunitaire à la vaccination avec soit ***Nimenrix™***, soit un vaccin conjugué méningococcique C-CRM₁₉₇ (MenC-CRM) autorisé.

Nimenrix™ a induit une réponse en anticorps bactéricides dirigés contre les quatre sérogroupes, avec une réponse contre le sérogruppe C qui s’est avérée comparable à celle induite par le vaccin autorisé MenC-CRM en termes de titres en ASB_{lapin} ≥ 8 (Tableau 1).

Tableau 1 : Réponses en anticorps bactéricides (ASB_{lapin}) chez des enfants âgés de 12 à 23 mois

Dans l’étude MenACWY-AT-039, l’activité bactéricide du sérum a également été mesurée en utilisant du sérum humain comme source de complément (ASB_{humain}) en tant que critère secondaire (Tableau 2).

Tableau 2 : Réponses en anticorps bactéricides (ASB_{humain}) chez des enfants âgés de 12 à 23 mois

Immunogénéicité chez les enfants âgés de 2 à 10 ans

Dans deux études comparatives menées sur des sujets âgés de 2 à 10 ans, un groupe de sujets a reçu une dose de ***Nimenrix™*** et un second groupe a reçu une dose soit de vaccin MenC-CRM autorisé (étude MenACWY-AT-081), soit de vaccin méningococcique polysaccharidique non conjugué du groupe A, C, W-135, Y (ACWY-PS) de GlaxoSmithKline Biologicals (ACWY-PS) en tant que comparateur (étude MenACWY-AT-038).

Dans l’étude MenACWY-AT-038, ***Nimenrix™*** s’est révélé non inférieur au vaccin autorisé ACWY-PS en termes de réponse vaccinale contre les quatre groupes (A, C, W-135 et Y) (Tableau 3).

Tableau 3 : Réponses en anticorps bactéricides (ASB_{lapin}) avec *Nimenrix™* et avec le vaccin ACWY-PS chez des enfants âgés de 2 à 10 ans 1 mois après la vaccination (étude MenACWY-AT-038)

Dans l’étude MenACWY-AT-081, ***Nimenrix™*** (N=268) s’est avéré non inférieur à un autre vaccin MenC-CRM autorisé (N = 92) en termes de réponse vaccinale par rapport au groupe Men C (94,8 % et 95,7 % respectivement), les MGT observées avec ***Nimenrix™*** (2794,8) étaient inférieures à celles observées avec le vaccin MenC-CRM (5291,6).

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

Dans deux études cliniques menées sur des adolescents âgés de 11 à 17 ans (étude MenACWY-AT-036) et sur des adultes âgés de 18 à 55 ans (étude MenACWY-AT-035), on a administré soit une dose de ***Nimenrix™***, soit une dose de vaccin ACWY-PS.

Aussi bien chez les adolescents que chez les adultes, ***Nimenrix™*** s’est avéré immunologiquement non inférieur au vaccin ACWY-PS en termes de réponse vaccinale. La réponse aux quatre groupes méningococciques induite par ***Nimenrix™*** était soit similaire, soit supérieure à celle induite par le vaccin ACWY-PS (Tableau 4).

Tableau 4 : Réponses en anticorps bactéricides (ASB_{lapin}) avec *Nimenrix™* et avec le vaccin ACWY-PS chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans et chez des adultes ≥ 18 ans, 1 mois après la vaccination

Persistence de la réponse immunitaire

La persistance de la réponse immunitaire induite par ***Nimenrix™*** a été évaluée 12 à 42 mois après la vaccination chez des sujets âgés de 12 mois à 55 ans.

Dans tous les groupes d’âge et pour les quatre sérogroupes, les MGT en ASB_{lapin} observées lors de l’évaluation de la persistance étaient plus élevées qu’avant la vaccination.

Pour tous les groupes (A, C, W-135, Y), la persistance des anticorps induits par ***Nimenrix™*** était comparable ou supérieure à celle induite par les vaccins méningococciques autorisés (c’est-à-dire le vaccin MenC-CRM chez les sujets âgés de 12 à 23 mois et le vaccin ACWY-PS chez les sujets âgés de plus de 2 ans).

Contrairement à la persistance observée avec l’ASB_{lapin}-MenA, on a observé pour tous les groupes d’âge un déclin plus rapide (mesuré à partir de 12 mois post-vaccination) des titres d’anticorps bactéricides contre MenA par rapport aux autres groupes (C, W-135, Y) lorsque du sérum humain était utilisé en tant que source de complément dans le dosage (Tableaux 5, 6 et 8). Ce déclin rapide des anticorps ASB_{humain}-MenA a également été observé avec d’autres vaccins méningococciques. La pertinence clinique du déclin rapide des titres d’anticorps ASB_{humain}-MenA n’est pas connue (voir rubrique « *Mises en garde et précautions* »).

Persistence de la réponse immunitaire chez les enfants de 12 à 23 mois

Dans l’étude MenACWY-AT-048, la persistance de la réponse immunitaire a été évaluée avec de l’ASB_{lapin} et de l’ASB_{humain} 2 ans après la vaccination chez des enfants primovaccinés au cours de l’étude MenACWY-AT-039 (Tableau 5).

Tableau 5 : données de persistance à 2 ans chez des enfants âgés de 12 à 23 mois au moment de la vaccination

Persistence de la réponse immunitaire chez les enfants âgés de 6 à 10 ans

Dans l’étude MenACWY-AT-028, la persistance de la réponse immunitaire a été évaluée avec l’AS_{humain} 1 an après la vaccination chez des enfants âgés de 6 à 10 ans primovaccinés au cours de l’étude MenACWY-AT-027 (Tableau 6).

Tableau 6 : Données 1 mois après la vaccination et persistance à 1 an chez des enfants âgés de 6 à 10 ans

Persistence de la réponse immunitaire chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans

Dans l’étude MenACWY-AT-043, la persistance de la réponse immunitaire a été évaluée 2 ans après la vaccination chez des adolescents primovaccinés au cours de l’étude MenACWY-AT-036 (Tableau 7). Voir Tableau 4 pour les résultats principaux de cette étude.

Tableau 7 : Données de persistance à 2 ans (ASB_{lapin}) chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans au moment de la vaccination

Persistence de la réponse immunitaire chez les adolescents et les adultes âgés de 11 à 25 ans
Dans l’étude MenACWY-AT-059, la persistance de la réponse immunitaire a été évaluée avec l’ASB_{humain} 1 an après la vaccination chez des adolescents et des adultes âgés de 11 à 25 ans primovaccinés au cours de l’étude MenACWY-AT-052.

Pour tous les groupes (A, C, W-135, Y), la persistance des anticorps induite par ***Nimenrix™*** était comparable ou supérieure à celle induite par le vaccin conjugué méningococcique anatoxine diphtérique (AD) quadrivalent autorisé (ACWY-AD) (Tableau 8)

Tableau 8 : Données 1 mois post-vaccination et persistance à 1 an chez des adolescents et des adultes âgés de 11 à 25 ans évaluées avec l’ASB_{humain}

Mémoire immunitaire

Dans l’étude MenACWY-AT-014, l’induction de la mémoire immunitaire a été évaluée un mois après l’administration d’un cinquième de la dose de vaccin ACWY-PS (10 µg de chaque polysaccharide) à des enfants dans leur troisième année de vie préalablement primovaccinés entre 12 et 14 mois au cours de l’étude MenACWY-AT-013 par ***Nimenrix™*** ou par un vaccin MenC-CRM autorisé.

Un mois après la dose d’épreuve, les MGT obtenues chez les sujets ayant reçu une primovaccination par ***Nimenrix™*** étaient multipliées par 6,5 à 8 pour les groupes A, C, W-135 et Y. Ces valeurs indiquent que ***Nimenrix™*** induit une mémoire immunitaire contre les groupes A, W-135 et Y. La MGT en ASB_{lapin}-MenC obtenue après la dose d’épreuve était comparable entre les deux groupes d’étude, ce qui montre que ***Nimenrix™*** induit une mémoire immunitaire contre le groupe C analogue à celle obtenue avec le vaccin méningococcique MenC-CRM (Tableau 9).

Tableau 9 : Réponse immunitaire (ASB_{lapin}) 1 mois après une dose d’épreuve chez des sujets primovaccinés avec *Nimenrix™* ou un vaccin MenC-CRM entre l’âge de 12 et 14 mois

Immunogénéicité chez des sujets antérieurement vaccinés par un vaccin méningococcique polysaccharidique non conjugué

Dans l’étude MenACWY-AT-021 incluant des sujets âgés de 4,5 à 34 ans, l’immunogénéicité de ***Nimenrix™*** administré à un âge compris entre 30 et 42 mois après une primovaccination par le vaccin ACWY-PS a été comparée à l’immunogénéicité de ***Nimenrix™*** administré à des sujets d’âge correspondant n’ayant jamais reçu de vaccin méningococcique au cours des 10 années précédentes. Les MGT en ASB_{lapin} étaient significativement inférieures chez les sujets qui avaient reçu une dose de vaccin ACWY-PS 30 à 42 mois avant ***Nimenrix™*** (Tableau 10). La pertinence clinique de cette observation n’est pas connue, car tous les sujets avaient des titres en ASB_{lapin} ≥ 8 pour chaque groupe (A, C, W-135, Y).

Tableau 10 : Réponse immunitaire (ASB_{lapin}) 1 mois après la vaccination par *Nimenrix™* chez des sujets en fonction de leurs antécédents de vaccin méningococcique

Pharmacocinétique

Sans objet pour les vaccins.

Etudes cliniques

Voir rubrique « *Pharmacodynamique* ».

Données précliniques de sécurité

Les données non cliniques issues des études de tolérance locale, de toxicité aiguë, de toxicité chronique, de toxicité sur le développement et la reproduction et des études sur la fertilité n’ont pas mis en évidence de risque particulier pour l’homme.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Poudre : saccharose, trométamol.

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Incompatibilités

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

Durée de conservation

La date de péremption du vaccin figure sur l’étiquette et sur l’emballage.

Précautions particulières de conservation

- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- Le solvant peut également être conservé à température ambiante (25°C).
- Ne pas congeler.
- A conserver à l’abri de la lumière.

Nature et contenu de la présentation

- Poudre dans un flacon monodose (verre de type I) muni d’un bouchon (caoutchouc butyle) et 0,5 ml de solvant pour une dose dans une seringue préremplie munie d’un bouchon (caoutchouc butyle). Boîtes de 1 et 10 avec ou sans aiguilles.

- Poudre dans un flacon monodose (verre de type I) muni d’un bouchon (caoutchouc butyle) et 0,5 ml de solvant pour une dose en ampoule (verre de type I). Boîtes de