

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MenQuadfi solución inyectable.

Vacuna conjugada frente a meningococo de los grupos A, C, W e Y.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Polisacárido del grupo A de <i>Neisseria meningitidis</i> ¹	10 microgramos
Polisacárido del grupo C de <i>Neisseria meningitidis</i> ¹	10 microgramos
Polisacárido del grupo Y de <i>Neisseria meningitidis</i> ¹	10 microgramos
Polisacárido del grupo W de <i>Neisseria meningitidis</i> ¹	10 microgramos

¹Conjugado con proteína transportadora de toxoide tetánico 55 microgramos

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

MenQuadfi está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 12 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W e Y.

El uso de esta vacuna se debe realizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Inmunización primaria:

- Individuos a partir de 12 meses de edad: Una dosis única (0,5 ml).

Dosis de refuerzo:

- Se puede administrar una dosis única de 0,5 ml de MenQuadfi como dosis de refuerzo en aquellos sujetos que han recibido previamente una vacuna meningocócica que contenga los mismos serogrupos (ver sección 5.1).
- Los datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo tras la vacunación con MenQuadfi están disponibles hasta 7 años después de la vacunación (ver secciones 4.4 y 5.1).
- No hay datos disponibles que indiquen la necesidad o el momento de una dosis de refuerzo de MenQuadfi (ver sección 5.1).

Otra población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad e inmunogenicidad de MenQuadfi en individuos menores de 12 meses.

Forma de administración

La vacuna se administra mediante inyección intramuscular, preferiblemente en la región deltoidea o anterolateral del muslo dependiendo de la edad y masa muscular del receptor.

Para consultar las instrucciones de manipulación de la vacuna antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o tras la administración previa de esta vacuna o de una vacuna que contenga los mismos componentes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

MenQuadfi no se debe administrar por vía subcutánea, intravascular o intradérmica.

Es una buena práctica clínica realizar una revisión de los antecedentes clínicos (especialmente con respecto a la vacunación previa y la posible aparición de reacciones adversas) y un examen clínico antes de proceder a la vacunación.

Hipersensibilidad

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar disponible la supervisión y el tratamiento médico adecuados en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Enfermedad concomitante

Se debe posponer la vacunación en individuos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe dar lugar al aplazamiento de la vacunación.

Síncope

El síncope (desfallecimiento) y otras reacciones relacionadas con la ansiedad pueden ocurrir después o incluso antes de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Deben existir procedimientos para prevenir caídas o lesiones y para el manejo del síncope.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

MenQuadfi se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que contraindique la inyección intramuscular, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo de la administración.

Protección

MenQuadfi solo protegerá frente a los grupos A, C, W e Y de *Neisseria meningitidis*. La vacuna no protegerá frente a ningún otro grupo de *Neisseria meningitidis*.

Como con cualquier vacuna, la vacunación con MenQuadfi puede no proteger a todos los sujetos vacunados.

Se ha notificado la disminución de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero frente al serogrupo A para MenQuadfi y otras vacunas meningocócicas cuadrivalentes cuando se utiliza el complemento

humano en el ensayo (hSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, si se espera que una persona corra un riesgo particular de exposición al serogrupo A y recibió una dosis de MenQuadfi aproximadamente más de un año antes, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo.

Se han observado títulos medios geométricos (GMT) más bajos de hSBA frente al serogrupo A después de administrar una dosis única de MenQuadfi a niños pequeños que habían recibido previamente la vacuna antimeningocócica conjugada del serogrupo C (MenC-CRM) durante la infancia. No obstante, las tasas de seroprotección fueron comparables entre los grupos de tratamiento (ver sección 5.1). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Este aspecto podría tenerse en cuenta para los sujetos con alto riesgo de infección por MenA que hayan recibido la vacuna MenC-CRM en su primer año de vida.

Inmunodeficiencia

Cabe la posibilidad de que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o pacientes con inmunodeficiencia, no se obtenga una respuesta inmune adecuada (ver sección 4.5). Las personas con deficiencias del complemento hereditarias (por ejemplo, deficiencias de C5 o C3) y las personas que reciben tratamientos que inhiben la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupos A, C, W e Y, incluso aunque desarrollen anticuerpos después de la vacunación con MenQuadfi. No se dispone de datos en pacientes inmunodeprimidos.

Inmunización frente al tétanos

La inmunización con la vacuna MenQuadfi no sustituye a la inmunización rutinaria frente al tétanos. La administración conjunta de MenQuadfi con una vacuna que contenga toxoide tetánico no perjudica la respuesta al toxoide tetánico ni afecta a la seguridad.

Contenido de sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso con otras vacunas

En caso de administración concomitante, se deben usar lugares de inyección en miembros diferentes y con jeringas diferentes.

Para las edades de 12 a 23 meses, MenQuadfi se puede administrar de forma conjunta con la vacuna frente al sarampión, las paperas y la rubéola (MMR) + la vacuna frente a la varicela (V), las vacunas combinadas frente a la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (DTaP), incluyendo la combinación de DTaP con hepatitis B (VHB), poliovirus inactivado (IPV) o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) como la vacuna DTaP-IPV-HB-Hib (Hib conjugado con toxoide tetánico) y la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13-valente (PCV-13).

Para las edades de 10 a 17 años, MenQuadfi se puede administrar de forma conjunta con la vacuna frente a la difteria, el tétanos, la tos ferina (componente acelular) (adsorbida, con contenido reducido de antígeno(s)) (Tdap) y la vacuna frente al virus del papiloma humano (recombinante, adsorbida) (VPH).

No hubo impacto en la respuesta inmunitaria a MenQuadfi cuando se coadministró una vacuna meningocócica del serogrupo B.

MenQuadfi se puede administrar de forma concomitante con PCV-13. Se han observado valores de GMT de hSBA más bajos el día 30 después de la administración de la dosis para el serogrupo A cuando se administran concomitantemente. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Como precaución en niños de 12 a 23 meses de edad con alto riesgo de enfermedad por serogrupo A, se podría considerar la administración de las vacunas MenQuadfi y PCV-13 por separado.

Los niños y adolescentes, de edades comprendidas entre 10 y 17 años, que no habían recibido la vacuna antimeningocócica con anterioridad tuvieron una respuesta no inferior para el antígeno TP y respuestas de anticuerpos más bajas a la FHA, PRN y FIM cuando se administró la vacuna Tdap concomitantemente con MenQuadfi y VPH en comparación con la administración conjunta con la vacuna frente al VPH sola. Se desconocen las implicaciones clínicas de las respuestas al antígeno de la tos ferina, que han sido también observadas con las vacunas conjugadas antimeningocócicas tetravalentes existentes.

Las vacunas concomitantes siempre se deben administrar en lugares de inyección separados y preferiblemente contralaterales.

No se ha estudiado la administración concomitante de MenQuadfi y otras vacunas distintas a las anteriormente mencionadas.

Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos

Cabe la posibilidad de que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor no se produzca una respuesta inmunitaria adecuada (ver también sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre el uso de MenQuadfi en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). MenQuadfi se debe usar durante el embarazo solo si los beneficios esperados para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del feto.

Lactancia

Se desconoce si MenQuadfi se excreta en la leche materna. MenQuadfi solo se debe utilizar durante la lactancia cuando las posibles ventajas superen los riesgos potenciales.

Fertilidad

Se realizó un estudio sobre la toxicidad para el desarrollo y la reproducción en conejas. No hubo efectos sobre el rendimiento respecto al apareamiento o la fertilidad femenina. No se realizó ningún estudio sobre fertilidad masculina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de MenQuadfi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 “Reacciones adversas” pueden afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de una dosis única de MenQuadfi en individuos de 12 meses de edad y mayores se evaluó en siete estudios pivotaes multicéntricos, aleatorizados y con control activo. En estos estudios, 6.308 sujetos recibieron una dosis primaria (N=5.906) o una dosis de refuerzo (N=402) de MenQuadfi y se incluyeron en los análisis de seguridad. Estos incluyeron 1.389 niños pequeños de 12 a 23 meses de edad, 498 niños de 2 a 9 años, 2.289 adolescentes de 10 a 17 años, 1.684 adultos de 18 a 55 años, 199 adultos de 56 a 64 años y 249 adultos de edad avanzada de 65 años en adelante. De estos, 392 adolescentes recibieron MenQuadfi coadministrado con Tdap y VPH, y 589 niños pequeños recibieron MenQuadfi coadministrado con MMR+V (N=189), DTaP-IPV-HB-Hib (N=200) o PCV-13 (N=200).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia dentro de los 7 días posteriores a la vacunación con una dosis única de MenQuadfi en monoterapia en niños pequeños de 12 a 23 meses de edad fueron irritabilidad (36,7%) y sensibilidad en el lugar de la inyección (30,6%) y en las edades de 2 años y mayores fueron dolor en el lugar de la inyección (38,7%) y mialgia (30,5%). Estas reacciones adversas fueron en su mayoría de intensidad leve o moderada.

Las tasas de reacciones adversas después de una dosis de refuerzo de MenQuadfi en adolescentes y adultos de al menos 15 años de edad fueron comparables a las observadas en adolescentes y adultos que recibieron una dosis primaria de MenQuadfi.

Las tasas de reacciones adversas en los 7 días posteriores a la vacunación entre los niños pequeños fueron comparables cuando se administró MMR+V de forma concomitante con o sin MenQuadfi, y cuando se administró DTaP-IPV-HB-Hib con o sin MenQuadfi. En general, las tasas de reacciones adversas fueron más altas en niños pequeños que recibieron PCV-13 administrada de forma concomitante con MenQuadfi (36,5%) que en los niños pequeños que recibieron PCV-13 sola (17,2%).

En un estudio clínico adicional, adolescentes y adultos de 13 a 26 años de edad primovacunados con MenQuadfi de 3 a 6 años antes recibieron MenQuadfi coadministrado con la vacuna meningocócica del serogrupo B (MenB), Trumenba (N=93) o Bexsero (N=92).

Las tasas y la intensidad de las reacciones sistémicas dentro de los 7 días posteriores a la vacunación tendieron a ser más altas cuando se administró MenQuadfi junto con la vacuna MenB que cuando se administró MenQuadfi solo. La reacción sistémica solicitada más común fue mialgia, de intensidad leve, que se experimentó con mayor frecuencia en adolescentes y adultos que recibieron la vacuna MenQuadfi y MenB concomitantemente (Trumenba, 65,2%; Bexsero, 63%) en comparación con aquellos que recibieron MenQuadfi solo (32,8%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se han identificado a partir de estudios clínicos realizados con MenQuadfi cuando se administró en monoterapia a sujetos de 2 años de edad y mayores. El perfil de seguridad observado en niños pequeños de 12 a 23 meses se presenta en la sección de población pediátrica.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$);

Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas tras la administración de MenQuadfi en ensayos clínicos en sujetos de 2 años de edad o mayores.

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos, náuseas
	Raras	Diarrea, dolor de estómago
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Urticaria, prurito, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Raras	Dolor en una extremidad
	Muy frecuentes	Malestar
		Dolor en el lugar de inyección

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre
		Hinchazón, eritema en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Fatiga
		Prurito, calor, hematomas, erupción en el lugar de la inyección
	Raras	Escalofríos, dolor axilar
Induración en el lugar de inyección		

Población pediátrica

El perfil de seguridad de MenQuadfi en niños y adolescentes de 2 a 17 años fue generalmente comparable al de los adultos. El eritema y la hinchazón en el lugar de la inyección de MenQuadfi se notificaron con mayor frecuencia en niños de 2 a 9 años de edad (muy frecuente) que en los grupos de mayor edad.

En niños pequeños de 12 a 23 meses de edad se notificaron con mayor frecuencia que en los grupos de mayor edad el eritema y la hinchazón en el lugar de la inyección de MenQuadfi (muy frecuente), vómitos (frecuente) y diarrea (frecuente). Las siguientes reacciones adicionales, que se enumeran a continuación en la Tabla 2, se han notificado de forma muy frecuente o de forma frecuente después de la administración de MenQuadfi en niños pequeños durante los ensayos clínicos:

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas después de la administración de MenQuadfi en ensayos clínicos en sujetos de 12 a 23 meses.

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad
	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Llanto anormal
		Sensibilidad/dolor, eritema, hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Fiebre
	Poco frecuentes	Prurito, induración, hematomas, erupción en el lugar de inyección

Personas de edad avanzada

En general, dentro de los 7 días posteriores a la vacunación con una dosis única de MenQuadfi en adultos de edad avanzada (≥ 65 años) y en adultos más jóvenes (18 a 55 años) se observaron las mismas reacciones en el lugar de inyección y reacciones adversas sistémicas pero con menor frecuencia, excepto el prurito en el lugar de la inyección, que fue más frecuente (frecuente) en los adultos de edad avanzada. Estas reacciones adversas fueron en su mayoría de intensidad leve o moderada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Es poco probable que se produzca una sobredosis con MenQuadfi debido a su presentación como vial de dosis única. En caso de sobredosis, se recomienda la monitorización de las funciones vitales y el posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas meningocócicas, código ATC: J07AH08

Mecanismo de acción

Los anticuerpos anticapsulares protegen frente a las enfermedades meningocócicas a través de la actividad bactericida mediada por el complemento.

MenQuadfi induce la producción de anticuerpos bactericidas específicos frente a polisacáridos capsulares de *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W e Y.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de una dosis única de MenQuadfi para la primovacunación en niños pequeños (12 a 23 meses de edad), niños y adolescentes (2 a 17 años de edad), adultos (18 a 55 años de edad) y adultos de edad avanzada (56 años en adelante) se evaluó en seis estudios pivotaes y en un estudio adicional en niños pequeños (12 a 23 meses de edad). La inmunogenicidad de una dosis única de MenQuadfi para la vacunación de refuerzo se evaluó en un estudio pivotal (sujetos de 15-55 años de edad). Además, se evaluó la persistencia de los anticuerpos después de la vacunación primaria y la inmunogenicidad de una dosis de refuerzo en tres estudios en niños (4-5 años de edad), adolescentes y adultos (13-26 años de edad), y adultos mayores (≥ 59 años de edad).

Los análisis de inmunogenicidad primaria se realizaron mediante la medida de la actividad bactericida en suero (SBA) utilizando suero humano como fuente de complemento exógeno (hSBA). Se dispone de datos de la actividad bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA) en subgrupos de todos los grupos de edad y, por lo general, siguen las tendencias observadas con los datos de actividad bactericida en suero con complemento humano (hSBA). Además, se evaluó la inmunogenicidad primaria de todos los sujetos medida por hSBA y rSBA para el serogrupo C en el estudio MEQ00065 [NCT03890367].

Se dispone de datos clínicos sobre la persistencia de las respuestas de anticuerpos ≥ 3 años después de la primovacunación con MenQuadfi en niños (4-5 años de edad), adolescentes y adultos (13-26 años de edad) y adultos mayores (≥ 59 años de edad). También se dispone de datos clínicos sobre la vacunación de refuerzo con MenQuadfi en esos sujetos.

Inmunogenicidad en niños pequeños de 12 a 23 meses de edad

La inmunogenicidad en sujetos de 12 a 23 meses de edad se evaluó en tres estudios clínicos (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371] y MEQ00065 [NCT03890367]).

El estudio MET51 se llevó a cabo en sujetos que no habían recibido vacunas antimeningocócicas anteriormente o que habían sido primovacunados con vacunas conjugadas monovalentes frente al meningococo del serogrupo C en su primer año de vida (ver tabla 3).

Tabla 3: Comparación de las respuestas de anticuerpos bactericidas a la vacuna MenQuadfi y MenACWY-TT 30 días después de la vacunación, en sujetos no vacunados previamente con una vacuna antimeningocócica o en sujetos de ambos tipos combinados (sin vacunación previa + primovacunados con MenC) de 12 a 23 meses de edad (estudio MET51*)

Variable por serogrupo	MenQuadfi (IC del 95 %) No vacunados previamente	MenACWY-TT (IC del 95 %) No vacunados previamente	MenQuadfi (IC del 95 %) Combinados (sin vacunación previa + primovacunados con MenC)	MenACWY-TT (IC del 95 %) Combinados (sin vacunación previa + primovacunados con MenC)
A	N=293	N=295	N=490	N=393-394
% \geq 1:8 (Seroprotección)**	90,8 (86,9; 93,8)	89,5 (85,4; 92,7)	90,4 (87,4; 92,9)	91,6 (88,4; 94,2)
% Serorrespuesta	76,8 (71,5; 81,5)	72,5 (67,1; 77,6)	76,5 (72,5; 80,2)	77,1 (72,6; 81,2)
GMT de hSBA	28,7 (25,2; 32,6)	28,0 (24,4; 32,1)	29,9 (26,9; 33,2)	34,5 (30,5; 39,0)
C	N=293	N=295	N=489	N=393-394
% \geq 1:8 (Seroprotección)**	99,3 (97,6; 99,9)	81,4 (76,4; 85,6)	99,2 (97,9; 99,8)	85,5 (81,7; 88,9)
% Serorrespuesta	98,3 (96,1; 99,4)	71,5 (66,0; 76,6)	97,1 (95,2; 98,4)	77,4 (72,9; 81,4)
GMT de hSBA	436 (380; 500)	26,4 (22,5; 31,0)	880 (748; 1035)	77,1 (60,7; 98,0)
W	N=293	N=296	N=489	N=393-394
% \geq 1:8 (Seroprotección)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84,0 (80,0; 87,5)
% Serorrespuesta	67,6 (61,9; 72,9)	66,6 (60,9; 71,9)	70,8 (66,5; 74,8)	68,4 (63,6; 73,0)
GMT de hSBA	22,0 (18,9; 25,5)	16,4 (14,4; 18,6)	24,4 (21,8; 27,5)	17,7 (15,8; 19,8)
Y	N=293	N=296	N=488-490	N=394-395
% \geq 1:8 (Seroprotección)**	93,2 (89,7; 95,8)	91,6 (87,8; 94,5)	94,3 (91,8; 96,2)	91,6 (88,5; 94,2)
% Serorrespuesta	81,9 (77,0; 86,1)	79,1 (74,0; 83,5)	84,8 (81,3; 87,9)	78,9 (74,6; 82,9)
GMT de hSBA	38,0 (33,0; 43,9)	32,2 (28,0; 37,0)	41,7 (37,5; 46,5)	31,9 (28,4; 36,0)

*Identificador del ensayo clínico NCT02955797.

N: número de sujetos en el conjunto de análisis por protocolo con resultados serológicos válidos. El número de participantes varía según los puntos temporales y el serogrupo.

IC del 95 % de la proporción individual calculados a partir del método binomial exacto.

**Se cumplió el criterio de no inferioridad.

Respuesta en sujetos previamente vacunados con vacunas conjugadas MenC en su primer año de vida

La mayoría de los niños pequeños (12 a 23 meses de edad) primovacunados con una vacuna conjugada monovalente frente al meningococo C en el estudio MET51 (NCT02955797) presentaban títulos de hSBA $\geq 1:8$ en el grupo de MenQuadfi (N=198) ($\geq 86,7\%$) y en el grupo de MenACWY-TT (N = 99) ($\geq 85,7\%$) el día 30 post-vacunación. Estos niños recibieron durante su infancia vacunas MenC-TT o MenC-CRM. Las tasas de seroprotección tras la vacunación fueron similares con MenQuadfi y MenACWY-TT frente a todos los serogrupos, independientemente de los antecedentes de primovacunación.

En los sujetos primovacunados con MenC-CRM, las GMT para el serogrupo A fueron más bajas en el grupo MenQuadfi (n=49) que en el grupo MenACWY-TT (n=25) [12,0 (8,23; 17,5) frente a 42,2 (25,9; 68,8)]. Después de la administración de MenQuadfi, las tasas de seroprotección (títulos de hSBA $\geq 1:8$) para los sujetos primovacunados con MenC-CRM fueron menores pero aún comparables para los serogrupos A y W en comparación con los del grupo MenACWY-TT [A: 68,8% (53,7; 81,3) frente al 96,0% (79,6; 99,9); W: 68,1% (52,9; 80,9) frente al 79,2% (57,8; 92,9)]. Las tasas para el serogrupo Y fueron más altas pero aún comparables con las del grupo MenACWY-TT [95,8 % (85,7; 99,5) frente al 80,0 % (59,3; 93,2)]. Las tasas para el serogrupo C fueron comparables en ambos grupos [95,7% (85,5; 99,5) frente al 92,0% (74,0; 99,0)]. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados. Este aspecto podría considerarse para las personas con alto riesgo de infección por MenA que recibieron la vacuna MenC-CRM en su primer año de vida.

El estudio MET57 (NCT03205371) se llevó a cabo en niños pequeños de 12 a 23 meses de edad no vacunados previamente con una vacuna antimeningocócica, con el fin de evaluar la inmunogenicidad de la administración concomitante de MenQuadfi con vacunas pediátricas (MMR+V, DTPa-IPV-HB-Hib o PCV-13). En conjunto, las tasas de seroprotección según los títulos de hSBA tras la vacunación en los sujetos que recibieron MenQuadfi fue alta frente a todos los serogrupos (entre el 88,9 % y el 100 %). Las tasas de serorespuesta y seroprotección para el serogrupo A fueron comparables cuando MenQuadfi se coadministró con PCV-13 y en monoterapia (56,1%, [IC del 95%: 48,9; 63,2] y 83,7% [IC del 95%: 77,7; 88,6] frente al 71,9% [IC del 95% 61,8; 80,6] y 90,6% [IC del 95% 82,9; 95,6]). Hubo diferencias en las GMTs de hSBA para el serogrupo A cuando MenQuadfi se coadministró con PCV-13 (n=196) en comparación con MenQuadfi administrado en monoterapia (n=96) (24,6 [IC del 95%: 20,2; 30,1] y 49,0 [IC del 95% 36,8; 65,3])). Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados, pero esta observación podría tenerse en cuenta para las personas con alto riesgo de infección por MenA y, en consecuencia, las vacunaciones con MenQuadfi y PCV-13 podrían realizarse por separado.

El estudio MEQ00065 (NCT03890367) se llevó a cabo en niños pequeños de 12 a 23 meses de edad que no habían recibido la vacuna antimeningocócica para evaluar la inmunogenicidad del serogrupo C usando ensayos de hSBA y rSBA después de la administración de una dosis única de MenQuadfi en comparación con MenACWY-TT o MenC-TT.

Se demostró la superioridad de MenQuadfi en comparación con la vacuna MenACWY-TT para la tasa de seroprotección de hSBA y las GMT de hSBA y rSBA para el serogrupo C meningocócico. Se demostró la no inferioridad para la tasa de seroprotección de rSBA para el serogrupo C meningocócico.

También se demostró la superioridad de MenQuadfi en comparación con la vacuna MenC-TT para las GMT de rSBA y hSBA frente al serogrupo C meningocócico y la no inferioridad de las tasas de seroprotección de rSBA y hSBA frente al serogrupo C meningocócico (ver tabla 4).

Tabla 4: Comparación de las respuestas de anticuerpos bacterianos de hSBA y rSBA para el serogrupo C a las vacunas MenQuadfi, MenACWY-TT y MenC-TT 30 días después de la vacunación de sujetos de 12 a 23 meses de edad que nunca habían recibido una vacuna meningocócica (estudio MEQ00065*)

Variables	MenQuadfi (IC del 95%)	MenACWY-TT (IC del 95%)	MenC-TT (IC del 95%)	MenQuadfi (IC del 95%)	MenACWY-TT (IC del 95%)	MenC-TT (IC del 95%)
	hSBA			rSBA		
	N=214	N=211	N= 216	N=213	N=210	N= 215
% ≥1:8 (Seroprotección)	99,5 [#] (97,4; 100)	89,1 (84,1; 93,0)	99,5 (97,4; 100)	100 [¶] (98,3; 100)	94,8 (90,8; 97,4)	100 (98,3; 100)
% Serorrespuesta	99,5 (97,4; 100)	83,4 (77,7; 88,2)	99,1 (96,7; 99,9)	99,5 (97,4; 100)	92,9 (88,5; 95,9)	99,5 (97,4; 100)
GMTs	515 [§] (450; 591)	31,6 (26,5; 37,6)	227 (198; 260)	2143 [¥] (1870; 2456)	315 (252; 395)	1624 (1425; 1850)

* Identificador del ensayo clínico NCT03890367

superioridad de MenQuadfi demostrada frente a MenACWY-TT (tasas de seroprotección de hSBA)

§ no inferioridad de MenQuadfi demostrada frente a MenC-TT (tasas de seroprotección de hSBA)

§ superioridad de MenQuadfi demostrada frente a MenACWY-TT y MenC-TT (GMTs de hSBA)

¶ demostración de la no inferioridad de MenQuadfi frente a MenACWY-TT y MenC-TT (tasas de seroprotección rSBA)

¥ superioridad de MenQuadfi demostrada frente a MenACWY-TT y MenC-TT (rSBA GMTs)

N = número de sujetos en el conjunto de análisis por protocolo con resultados serológicos válidos

IC del 95% de la proporción única calculada a partir del método binomial exacto

Inmunogenicidad en niños de 2 a 9 años de edad

La inmunogenicidad se evaluó en sujetos de 2 a 9 años de edad en el estudio MET35 (NCT03077438) (estratificado por edades de 2 a 5 y de 6 a 9 años), donde se compararon las serorrespuestas tras la administración de MenQuadfi o MenACWY-CRM.

En general, para los sujetos de 2 a 9 años de edad, se demostró no inferioridad inmune, basada en la serorrespuesta de hSBA, para MenQuadfi en comparación con MenACWY-CRM para los cuatro serogrupos.

Tabla 5: Comparación de las respuestas de anticuerpos bactericidas con MenQuadfi y MenACWY-CRM 30 días después de la vacunación, en sujetos sin vacunación antimeningocócica previa de 2 a 5 años y de 6 a 9 años de edad (estudio MET35*)

Variable por serogrupo	2-5 años		6-9 años	
	MenQuadfi (IC del 95 %)	MenACWY-CRM (IC del 95 %)	MenQuadfi (IC del 95 %)	MenACWY-CRM (IC del 95 %)
A	N=227-228	N=221	N=228	N=237
% ≥1:8 (Seroprotección)	84,6 (79,3; 89,1)	76,5 (70,3; 81,9)	88,2 (83,2; 92,0)	81,9 (76,3; 86,5)
% Serorrespuesta	52,4 (45,7; 59,1)	44,8 (38,1; 51,6)	58,3 (51,6; 64,8)	50,6 (44,1; 57,2)
GMT de hSBA	21,6 (18,2; 25,5)	18,9 (15,5; 23,0)	28,4 (23,9; 33,8)	26,8 (22,0; 32,6)
C	N=229	N=222-223	N=229	N=236
% ≥1:8 (Seroprotección)	97,4 (94,4; 99,0)	64,6 (57,9; 70,8)	98,3 (95,6; 99,5)	69,5 (63,2; 75,3)
% Serorrespuesta	94,3 (90,5; 96,9)	43,2 (36,6; 50,0)	96,1 (92,7; 98,2)	52,1 (45,5; 58,6)

GMT de hSBA	208 (175; 246)	11,9 (9,79; 14,6)	272 (224; 330)	23,7 (18,2; 31,0)
W	N=229	N=222	N=229	N=237
% ≥1:8 (Seroprotección)	90,8 (86,3; 94,2)	80,6 (74,8; 85,6)	98,7 (96,2; 99,7)	91,6 (87,3; 94,8)
% Serorrespuesta	73,8 (67,6; 79,4)	61,3 (54,5; 67,7)	83,8 (78,4; 88,4)	66,7 (60,3; 72,6)
GMT de hSBA	28,8 (24,6; 33,7)	20,1 (16,7; 24,2)	48,9 (42,5; 56,3)	33,6 (28,2; 40,1)
Y	N=229	N=222	N=229	N=237
% ≥1:8 (Seroprotección)	97,8 (95,0; 99,3)	86,9 (81,8; 91,1)	99,1 (96,9; 99,9)	94,5 (90,8; 97,0)
% Serorrespuesta	88,2 (83,3; 92,1)	77,0 (70,9; 82,4)	94,8 (91,0; 97,3)	81,4 (75,9; 86,2)
GMT de hSBA	49,8 (43,0; 57,6)	36,1 (29,2; 44,7)	95,1 (80,2; 113)	51,8 (42,5; 63,2)

*Identificador del ensayo clínico NCT03077438.

N: número de sujetos en el conjunto de análisis por protocolo con resultados serológicos válidos. El número de participantes varía según los puntos temporales y el serogrupo.

IC del 95 % de la proporción individual calculados a partir del método binomial exacto.

Immunogenicidad en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad

La inmunogenicidad en sujetos de 10 a 17 años de edad se evaluó en dos estudios en los que se evaluaron las serorrespuestas tras la administración de MenQuadfi en comparación con MenACWY-CRM (MET50 [NCT02199691]) o MenACWY-DT (MET43 [NCT02842853]).

El estudio MET50 se llevó a cabo en sujetos sin vacunación antimeningocócica previa y se evaluó la serorrespuesta tras la administración de MenQuadfi solamente, de MenACWY-CRM solamente, de MenQuadfi junto con Tdap y la vacuna frente al el VPH o Tdap y la vacuna frente al VPH solamente.

Tabla 6: Comparación de las respuestas de anticuerpos bactericidas con MenQuadfi y MenACWY-CRM 30 días después de la vacunación, en sujetos sin vacunación antimeningocócica previa de 10 a 17 años de edad (estudio MET50*)

Variable por serogrupo	MenQuadfi (IC del 95 %)		MenACWY-CRM (IC del 95 %)	
A	N=463		N=464	
% ≥1:8 (Seroprotección)	93,5	(90,9; 95,6)	82,8	(79,0; 86,1)
% Serorrespuesta**#	75,6	(71,4; 79,4)	66,4	(61,9; 70,7)
GMT de hSBA	44,1	(39,2; 49,6)	35,2	(30,3; 41,0)
C	N=462		N=463	
% ≥1:8 (Seroprotección)	98,5	(96,9; 99,4)	76,0	(71,9; 79,8)
% Serorrespuesta**#	97,2	(95,2; 98,5)	72,6	(68,3; 76,6)
GMT de hSBA	387	(329; 456)	51,4	(41,2; 64,2)
W	N=463		N=464	
% ≥1:8 (Seroprotección)	99,1	(97,8; 99,8)	90,7	(87,7; 93,2)
% Serorrespuesta**#	86,2	(82,7; 89,2)	66,6	(62,1; 70,9)
GMT de hSBA	86,9	(77,8; 97,0)	36,0	(31,5; 41,0)
Y	N=463		N=464	

Variable por serogrupo	MenQuadfi (IC del 95 %)		MenACWY-CRM (IC del 95 %)	
	% ≥1:8 (Seroprotección)	97,2	(95,2; 98,5)	83,2
% Serorrespuesta**#	97,0	(95,0; 98,3)	80,8	(76,9; 84,3)
GMT de hSBA	75,7	(66,2; 86,5)	27,6	(23,8; 32,1)

*Identificador del ensayo clínico NCT02199691.

N: número de sujetos en el conjunto de análisis por protocolo con resultados serológicos válidos.

IC del 95 % de la proporción individual calculados a partir del método binomial exacto.

**Títulos de hSBA después de la vacunación ≥1:8 en los sujetos con títulos de hSBA antes de la vacunación <1:8 o un incremento de los títulos de hSBA de al menos 4 veces con respecto a los valores previos a la vacunación en los sujetos con títulos de hSBA antes de la vacunación ≥1:8.

#Se cumplió el criterio de no inferioridad.

El estudio MET43 se realizó para evaluar la inmunogenicidad de MenQuadfi en comparación con MenACWY-DT en niños, adolescentes y adultos (10 a 55 años de edad).

Tabla 7: Comparación de las respuestas de anticuerpos bactericidas a MenQuadfi y MenACWY-DT 30 días después de la vacunación en participantes que no habían recibido la vacuna antimeningocócica de 10 a 17 años de edad (Estudio MET43*)

Variable por serogrupo	MenQuadfi (IC del 95 %)		MenACWY-DT (IC del 95 %)	
A	N=1.097		N=300	
% ≥1:8 (Seroprotección)	96,2	(94,9; 97,2)	89,0	(84,9; 92,3)
% Serorrespuesta**	74,0	(71,3; 76,6)	55,3	(49,5; 61,0)
GMT de hSBA	78	(71,4; 85,2)	44,2	(36,4; 53,7)
C	N=1.097-1.098		N=300	
% ≥1:8 (Seroprotección)	98,5	(97,5; 99,1)	74,7	(69,3; 79,5)
% Serorrespuesta**	95,6	(94,2; 96,8)	53,3	(47,5; 59,1)
GMT de hSBA	504	(456; 558)	44,1	(33,7; 57,8)
W	N=1.097		N=300	
% ≥1:8 (Seroprotección)	98,3	(97,3; 99,0)	93,7	(90,3; 96,1)
% Serorrespuesta**	84,5	(82,2; 86,6)	72,0	(66,6; 77,0)
GMT de hSBA	97,2	(88,3; 107)	59,2	(49,1; 71,3)
Y	N=1.097		N=300	
% ≥1:8 (Seroprotección)	99,1	(98,3; 99,6)	94,3	(91,1; 96,7)
% Serorrespuesta**	95,6	(94,2; 96,8)	85,7	(81,2; 89,4)
GMT de hSBA	208	(189; 228)	80,3	(65,6; 98,2)

*Identificador del ensayo clínico NCT02842853.

N: número de sujetos en el conjunto de análisis por protocolo con resultados serológicos válidos. El número de participantes varía según los puntos temporales y el serogrupo.

IC del 95 % de la proporción individual calculados a partir del método binomial exacto.

**Se cumplió el criterio de no inferioridad.

Inmunogenicidad en adultos de 18 a 55 años de edad

La inmunogenicidad en sujetos de 18 a 55 años de edad se evaluó en el estudio MET43 (NCT02842853), donde se comparó MenQuadfi con MenACWY-DT.

Tabla 8: Comparación de las respuestas de anticuerpos bactericidas con MenQuadfi y MenACWY-DT 30 días después de la vacunación, en sujetos sin vacunación antimeningocócica previa de 18 a 55 años de edad (estudio MET43*)

Variable por serogrupo	MenQuadfi (IC del 95 %)		MenACWY-DT (IC del 95 %)	
A	N=1.406-1.408		N=293	
% ≥1:8 (Seroprotección)	93,5	(92,1; 94,8)	88,1	(83,8; 91,5)
% Serorrespuesta**	73,5	(71,2; 75,8)	53,9	(48,0; 59,7)
GMT de hSBA	106	(97,2; 117)	52,3	(42,8; 63,9)
C	N=1.406-1.408		N=293	
% ≥1:8 (Seroprotección)	93,5	(92,0; 94,7)	77,8	(72,6; 82,4)
% Serorrespuesta**	83,4	(81,4; 85,3)	42,3	(36,6; 48,2)
GMT de hSBA	234	(210; 261)	37,5	(29,0; 48,5)
W	N=1.408-1.410		N=293	
% ≥1:8 (Seroprotección)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)
% Serorrespuesta**	77,0	(74,7; 79,2)	50,2	(44,3; 56,0)
GMT de hSBA	75,6	(68,7; 83,2)	33,2	(26,3; 42,0)
Y	N=1.408-1.410		N=293	
% ≥1:8 (Seroprotección)	98,6	(97,8; 99,1)	81,2	(76,3; 85,5)
% Serorrespuesta**	88,1	(86,3; 89,8)	60,8	(54,9; 66,4)
GMT de hSBA	219	(200; 239)	54,6	(42,3; 70,5)

*Identificador del ensayo clínico NCT02842853.

N: número de sujetos en el conjunto de análisis por protocolo con resultados serológicos válidos. El número de participantes varía según los puntos temporales y el serogrupo.

IC del 95 % de la proporción individual calculados a partir del método binomial exacto.

**Se cumplió el criterio de no inferioridad.

Inmunogenicidad en adultos a partir de 56 años de edad

La inmunogenicidad en adultos de edad ≥56 años (media 67,1 años, rango 56,0 - 97,2 años) se evaluó en el estudio MET49 (NCT02842866), donde se evaluó la inmunogenicidad de MenQuadfi en comparación con la vacuna MenACWY polisacárida.

Tabla 9: Comparación de las respuestas de anticuerpos bactericidas con MenQuadfi y MenACWY polisacárida 30 días después de la vacunación, en participantes sin vacunación antimeningocócica previa de 56 años de edad en adelante (estudio MET49*)

Variable por serogrupo	MenQuadfi (IC del 95 %)		MenACWY polisacárida (IC del 95 %)	
A	N=433		N=431	
% ≥1:8 (Seroprotección)	89,4	(86,1; 92,1)	84,2	(80,4; 87,5)
% Serorrespuesta**	58,2	(53,4; 62,9)	42,5	(37,7; 47,3)
GMT de hSBA	55,1	(46,8; 65,0)	31,4	(26,9; 36,7)
C	N=433		N=431	
% ≥1:8 (Seroprotección)	90,1	(86,9; 92,7)	71,0	(66,5; 75,2)
% Serorrespuesta**	77,1	(72,9; 81,0)	49,7	(44,8; 54,5)
GMT de hSBA	101	(83,8; 123)	24,7	(20,7; 29,5)
W	N=433		N=431	
% ≥1:8 (Seroprotección)	77,4	(73,1; 81,2)	63,1	(58,4; 67,7)
% Serorrespuesta**	62,6	(57,8; 67,2)	44,8	(40,0; 49,6)
GMT de hSBA	28,1	(23,7; 33,3)	15,5	(13,0; 18,4)
Y	N=433		N=431	
% ≥1:8 (Seroprotección)	91,7	(88,7; 94,1)	67,7	(63,1; 72,1)
% Serorrespuesta**	74,4	(70,0; 78,4)	43,4	(38,7; 48,2)
GMT de hSBA	69,1	(58,7; 81,4)	21,0	(17,4; 25,3)

*Identificador del ensayo clínico NCT02842866.

N: número de sujetos en el conjunto de análisis por protocolo con resultados serológicos válidos.

IC del 95 % de la proporción individual calculados a partir del método binomial exacto.

**Se cumplió el criterio de no inferioridad.

Persistencia de la respuesta inmunitaria y respuesta de refuerzo de MenQuadfi

La persistencia de anticuerpos después de la vacunación primaria y la inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de MenQuadfi se evaluó en tres estudios en niños (4-5 años de edad), adolescentes y adultos (13-26 años de edad) y adultos mayores (≥59 años de edad).

Persistencia de la respuesta inmunitaria y respuesta de refuerzo de MenQuadfi en niños de 4 a 5 años de edad

El estudio MET62 (NCT03476135) evaluó la persistencia de los anticuerpos de una dosis primaria, y la inmunogenicidad y la seguridad de una dosis de refuerzo de MenQuadfi en niños de 4-5 años de edad. Estos niños habían sido primovacunados con una dosis única de MenQuadfi o MenACWY-TT 3 años antes como parte del estudio de fase II MET54 cuando tenían 12-23 meses de edad. La persistencia de los anticuerpos antes de la dosis de refuerzo de MenQuadfi y la respuesta inmunitaria de refuerzo se evaluaron en función de la vacuna (MenQuadfi o MenACWY-TT) que los niños habían recibido 3 años antes (ver tabla 10).

Para todos los serogrupos, las GMT de hSBA fueron más altas en el D30 después de la dosis primaria que en el D0 antes de la dosis de refuerzo, tanto con MenQuadfi como con MenACWY-TT. Las GMT previas al refuerzo fueron más altas que las previas a la dosis primaria, lo que indica la persistencia a largo plazo de la respuesta inmunitaria.

Tras la dosis de refuerzo, las tasas de seroprotección fueron casi del 100% para todos los serogrupos en los niños vacunados inicialmente con MenQuadfi.

Tabla 10:- Comparación de la respuesta de anticuerpos bactericidas 30 días después de la vacunación de refuerzo, y persistencia en niños (4 a 5 años) primovacunados con MenQuadfi o MenACWY-TT 3 años antes en el estudio MET54* - (estudio MET62)**

Variable por serogrupo	Refuerzo con MenQuadfi en primovacunados con MenQuadfi (IC del 95%)		Refuerzo con MenQuadfi en primovacunados con MenACWY-TT (IC del 95%)		Refuerzo con MenQuadfi en primovacunados con MenQuadfi + primovacunados con MenACWY-TT (IC del 95%)				
	Persistencia [#]		Refuerzo ^S	Persistencia [#]		Refuerzo ^S	Persistencia [#]		Refuerzo ^S
	N=42			N=49			N=91		
	D30 Post dosis primaria	D0-Pre-dosis de refuerzo		D30 Post dosis primaria	D0-Pre-dosis de refuerzo		D30 Post dosis primaria	D0-Pre-dosis de refuerzo	
A									
% ≥1:8 (Seroprotección)	97,6 (87,4; 99,9)	66,7 (50,5; 80,4)	100 (91,2; 100)	89,8 (77,8; 96,6)	83,7 (70,3; 92,7)	100 (92,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	75,8 (65,7; 84,2)	100 (95,7; 100)
% Serorrespuesta	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	95,5 (84,5; 99,4)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
GMT de hSBA	83,3 (63,9; 109)	11,9 (8,11; 17,4)	763 (521; 1117)	49,6 (32,1; 76,7)	14,7 (10,7; 20,2)	659 (427; 1017)	63,0 (48,3; 82,2)	13,3 (10,5; 17,0)	706 (531; 940)
C									
% ≥1:8 (Seroprotección)	100 (91,6; 100)	100 (91,6; 100)	100 (91,2; 100)	87,8 (75,2; 95,4)	57,1 (42,2; 71,2)	100 (92,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	76,9 (66,9; 85,1)	100 (95,7; 100)
% Serorrespuesta	-	-	95,0 (83,1; 99,4)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
GMT de hSBA	594 (445; 793)	103 (71,7; 149)	5894 (4325; 8031)	29,4 (20,1; 43,1)	11,6 (7,28; 18,3)	1592 (1165; 2174)	118 (79,3; 175)	31,8 (21,9; 46,1)	2969 (2293; 3844)
W									
% ≥1:8 (Seroprotección)	100 (91,6; 100)	97,6 (87,4; 99,9)	97,5 (86,8; 99,9)	95,9 (86,0; 99,5)	83,7 (70,3; 92,7)	100 (92,0; 100)	97,8 (92,3; 99,7)	90,1 (82,1; 95,4)	98,8 (93,5; 100)
% Serorrespuesta	-	-	97,5 (86,8; 99,9)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	98,8 (93,5; 100)
GMT de hSBA	71,8 (53,3; 96,7)	50,0 (35,9; 69,5)	2656 (1601; 4406)	40,1 (30,6; 52,6)	21,2 (14,6; 30,9)	3444 (2387; 4970)	52,5 (42,7; 64,5)	31,5 (24,2; 41,0)	3043 (2248; 4120)
Y									
% ≥1:8 (Seroprotección)	100 (91,6; 100)	97,6 (87,4; 99,9)	100 (91,2; 100)	100 (92,7; 100)	89,8 (77,8; 96,6)	100 (92,0; 100)	100 (96,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	100 (95,7; 100)
% Serorrespuesta	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	100

									(95,7; 100)
GMT de hSBA	105 (73,9; 149)	32,5 (24,8; 42,7)	2013 (1451; 2792)	75,8 (54,2; 106)	18,2 (13,8; 24,0)	2806 (2066; 3813)	88,1 (69,3; 112)	23,8 (19,4; 29,1)	2396 (1919; 2991)

*Identificador del ensayo clínico MET54 – NCT03205358. El estudio se realizó en niños de 12-23 meses de edad.

**Identificador del ensayo clínico MET62 – NCT03476135

§ N calculado utilizando el conjunto de análisis por protocolo (PPAS) con resultados serológicos válidos; dosis de refuerzo = D30 MET62.

N calculado utilizando el conjunto de análisis completo para la persistencia (FASP) con resultados serológicos válidos; dosis post-primaria = D30 MET54, dosis pre-refuerzo = D0 MET62.

Serorrespuesta a la vacuna: el título es < 1:8 al inicio con un título post-vacunación > 1:16 o el título es > 1:8 al inicio con un aumento > 4 veces en la post-vacunación.

IC del 95% de la proporción única calculada a partir del método binomial exacto.

Persistencia de la respuesta inmunitaria y la respuesta de refuerzo de MenQuadfi en adolescentes y adultos de 13 a 26 años de edad

El estudio MET59 (NCT04084769) evaluó la persistencia de los anticuerpos de una dosis primaria, y la inmunogenicidad y la seguridad de una dosis de refuerzo de MenQuadfi en adolescentes y adultos de 13 a 26 años de edad. Estos sujetos habían recibido una dosis única de MenQuadfi en el estudio MET50 o MET43 o MenACWY-CRM en el estudio MET50 o fuera de los ensayos de Sanofi Pasteur 3-6 años antes. La persistencia de los anticuerpos antes de la dosis de refuerzo de MenQuadfi y la respuesta inmunitaria de refuerzo se evaluaron en función de la vacuna (MenQuadfi o MenACWY-CRM) que los sujetos habían recibido entre 3 y 6 años antes (consulte la Tabla 11).

Para todos los serogrupos, las GMT de hSBA fueron más altas en el D30 después de la dosis primaria que en el D0 antes de la dosis de refuerzo para MenQuadfi y MenACWY-CRM en sujetos primovacunados. Las GMT previas al refuerzo fueron más altas que las GMT antes de la dosis primaria, lo que indica la persistencia a largo plazo de la respuesta inmunitaria.

Después de la dosis de refuerzo, las tasas de seroprotección fueron de casi el 100 % para todos los serogrupos en adolescentes y adultos primovacunados con MenQuadfi.

Tabla 11:- Comparación de la respuesta de anticuerpos bactericidas 6 y 30 días después de la vacunación de refuerzo, y persistencia en adolescentes y adultos (13 a 26 años) primovacunados con MenQuadfi o MenACWY-CRM 3-6 años antes en el estudio MET50*, MET43 o fuera de los ensayos de Sanofi Pasteur – (estudio MET59***)**

Variable por serogrupo	Refuerzo con MenQuadfi en primovacunados con MenQuadfi (IC del 95%)				Refuerzo con MenQuadfi en primovacunados con MenACWY-CRM (IC del 95%)			
	Persistencia [^]		Dosis de refuerzo [§]		Persistencia [^]		Dosis de refuerzo [§]	
	D30 – Post dosis primaria N=376	D0 – Pre-dosis de refuerzo N=379-380	D06 – Post dosis de refuerzo N=46	D30 – Post dosis de refuerzo N=174	D30 Post dosis primaria N=132-133	D0-Pre-dosis de refuerzo N=140	D06- Post dosis de refuerzo N=45	D30 – Post dosis de refuerzo N=176
A								
% ≥1:8 (Seroprotección)	94,7 (91,9; 96,7)	72,8 (68,0; 77,2)	91,3 (79,2; 97,6)	99,4 (96,8; 100)	81,2 (73,5; 87,5)	71,4 (63,2; 78,7)	95,6 (84,9; 99,5)	99,4 (96,9; 100)

% Serorrespuesta	-	-	82,6 (68,6; 92,2)	94,8 (90,4; 97,6)	-	-	77,8 (62,9; 88,8)	93,2 (88,4; 96,4)
GMT de hSBA	45,2 (39,9; 51,1)	12,5 (11,1; 14,1)	289 (133; 625)	502 (388; 649)	32,8 (25,0; 43,1)	11,6 (9,41; 14,3)	161 (93,0; 280)	399 (318; 502)
C								
% ≥1:8 (Seroprotección)	98,1 (96,2; 99,2)	86,3 (82,4; 89,6)	100 (92,3; 100)	100 (97,9; 100)	74,2 (65,9; 81,5)	49,3 (40,7; 57,9)	97,8 (88,2; 99,9)	100 (97,9; 100)
% Serorrespuesta	-	-	89,1 (76,4; 96,4)	97,1 (93,4; 99,1)	-	-	93,3 (81,7; 98,6)	98,9 (96,0; 99,9)
GMT de hSBA	417 (348; 500)	37,5 (31,6; 44,5)	3799 (2504; 5763)	3708 (3146; 4369)	49,7 (32,4; 76,4)	11,0 (8,09; 14,9)	919 (500; 1690)	2533 (2076; 3091)
W								
% ≥1:8 (Seroprotección)	100 (99,0; 100)	88,9 (85,3; 91,9)	100 (92,3; 100)	100 (97,9; 100)	93,2 (87,5; 96,9)	76,4 (68,5; 83,2)	100 (92,1; 100)	100 (97,9; 100)
% Serorrespuesta	-	-	97,8 (88,5; 99,9)	97,7 (94,2; 99,4)	-	-	88,9 (75,9; 96,3)	98,9 (96,0; 99,9)
GMT de hSBA	82,7 (73,6; 92,9)	28,8 (25,1; 33,0)	1928 (1187; 3131)	2290 (1934; 2711)	45,1 (34,3; 59,4)	14,9 (11,9; 18,6)	708 (463; 1082)	2574 (2178; 3041)
Y								
% ≥1:8 (Seroprotección)	97,9 (95,9; 99,1)	81,8 (77,5; 85,5)	97,8 (88,5; 99,9)	100 (97,9; 100)	88,7 (82,1; 93,5)	52,1 (43,5; 60,7)	100 (92,1; 100)	100 (97,9; 100)
% Serorrespuesta	-	-	95,7 (85,2; 99,5)	98,9 (95,9; 99,9)	-	-	91,1 (78,8; 97,5)	100 (97,9; 100)
GMT de hSBA	91,0 (78,6; 105)	21,8 (18,8; 25,1)	1658 (973; 2826)	2308 (1925; 2767)	36,1 (27,2; 47,8)	8,49 (6,50; 11,1)	800 (467; 1371)	3036 (2547; 3620)

*MET50. El estudio se realizó en adolescentes (10-17 años de edad)

**MET43. El estudio se realizó en niños, adolescentes y adultos (10-55 años de edad).

***MET59 – NCT04084769

\$N\$ calculado utilizando el conjunto de análisis por protocolo (PPAS 1 y 2) con resultados serológicos válidos; dosis de refuerzo = D06 o D30 del MET59.

^N\$ calculado utilizando el conjunto de análisis completo para la persistencia (FASP) con resultados serológicos válidos. El número de participantes varía dependiendo de los puntos temporales y del serogrupo; dosis post-primaria = D30 MET50 o MET43, dosis pre-refuerzo = D0 MET59.

Serorrespuesta a la vacuna: el título es < 1:8 al inicio con un título post-vacunación ≥ 1:16 o el título es ≥ 1:8 al inicio con un aumento ≥ 4 veces en la post-vacunación.

IC del 95% de la proporción única calculada a partir del método binomial exacto.

Persistencia de la respuesta inmunitaria y la respuesta de refuerzo de MenQuadfi en adultos de 59 años de edad y mayores

El estudio MEQ00066 (NCT04142242) evaluó la persistencia de anticuerpos de una dosis primaria, y la inmunogenicidad y la seguridad de una dosis de refuerzo de MenQuadfi en adultos ≥59 años. Estos sujetos habían recibido una dosis única de MenQuadfi o MenACWY-PS ≥3 años antes en el estudio MET49 o MET44 .

Persistencia a 3 años

La persistencia de anticuerpos antes de la dosis de refuerzo de MenQuadfi y la respuesta inmunitaria de refuerzo se evaluaron según la vacuna (MenQuadfi o MenACWY-PS) que los sujetos habían recibido 3 años antes en el estudio MET49 (Tabla 12).

Para todos los serogrupos, las GMT de hSBA fueron más altas en la dosis post-primaria del D30 que en la dosis previa al refuerzo del D0 para los adultos primovacunados con MenQuadfi y MenACWY-PS. Además, para ambos grupos primovacunados, las GMT previas al refuerzo fueron más altas que las GMT previas a la dosis de vacunación primaria para los serogrupos C, W e Y (indicativo de la persistencia a largo plazo de la respuesta inmune para estos serogrupos) y fueron comparables para el serogrupo A.

Tabla 12: Comparación de la respuesta de anticuerpos bactericidas 6 y 30 días después de la vacunación de refuerzo y la persistencia en adultos (≥59 años de edad) vacunados con MenQuadfi o MenACWY-PS 3 años antes en el estudio MET49* – (estudio MEQ00066#)

Variable por serogrupo	Refuerzo con MenQuadfi en primovacunados con MenQuadfi (IC del 95%)				Refuerzo con MenQuadfi en primovacunados con MenACWY-PS (IC del 95%)			
	Persistencia [^]		Refuerzo ^s		Persistencia [^]		Refuerzo ^s	
	D30 - Post dosis primaria N=212	D0 - Pre-dosis de refuerzo N=214	D06 - Post dosis de refuerzo N=58	D30 - Post dosis de refuerzo N=145	D30 Post dosis primaria N=168	D0-Pre-dosis de refuerzo N=169	D06 - Post dosis de refuerzo N=62	D30 - Post dosis de refuerzo N=129-130
A								
% ≥1:8 (Seroprotección)	89,6 (84,7; 93,4)	65,0 (58,2; 71,3)	91,4 (81,0; 97,1)	93,8 (88,5; 97,1)	85,7 (79,5; 90,6)	65,7 (58,0; 72,8)	72,6 (59,8; 83,1)	87,7 (80,8; 92,8)
% Serorrespuesta	-	-	36,2 (24,0; 49,9)	79,3 (71,8; 85,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	60,8 (51,8; 69,2)
GMT de hSBA	48,9 (39,0; 61,5)	12,2 (10,2; 14,6)	43,7 (26,5; 71,9)	162 (121; 216)	37,7 (29,3; 48,7)	11,6 (9,53; 14,1)	13,1 (9,60; 17,8)	56,6 (41,5; 77,2)
C								
% ≥1:8 (Seroprotección)	88,2 (83,1; 92,2)	73,4 (66,9; 79,2)	98,3 (90,8; 100)	99,3 (96,2; 100)	71,4 (64,0; 78,1)	47,9 (40,2; 55,7)	51,6 (38,6; 64,5)	85,3 (78,0; 90,9)
% Serorrespuesta	-	-	77,6 (64,7; 87,5)	93,1 (87,7; 96,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	55,0 (46,0; 63,8)
GMT de hSBA	84,8 (64,0; 112)	17,7 (14,3; 21,9)	206 (126; 339)	638 (496; 820)	26,7 (19,8; 36,0)	8,47 (6,76; 10,6)	11,1 (7,17; 17,1)	56,0 (39,7; 78,9)
W								
% ≥1:8 (Seroprotección)	78,8 (72,6; 84,1)	66,8 (60,1; 73,1)	89,7 (78,8; 96,1)	98,6 (95,1; 99,8)	60,1 (52,3; 67,6)	39,6 (32,2; 47,4)	46,8 (34,0; 59,9)	80,8 (72,9; 87,2)
% Serorrespuesta	-	-	70,7 (57,3; 81,9)	90,3 (84,3; 94,6)	-	-	6,5 (1,8; 15,7)	49,2 (40,4; 58,1)
GMT de hSBA	28,0 (22,2; 35,3)	14,2 (11,6; 17,4)	118 (64,0; 216)	419 (317; 553)	14,7 (11,0; 19,8)	6,54 (5,28; 8,11)	9,89 (6,45; 15,2)	31,0 (22,6; 42,6)

Y								
% ≥1:8 (Seroprotección)	92,5 (88,0; 95,6)	68,2 (61,5; 74,4)	94,8 (85,6; 98,9)	100 (97,5; 100)	65,5 (57,8; 72,6)	40,8 (33,3; 48,6)	45,2 (32,5; 58,3)	81,5 (73,8; 87,8)
% Serorrespuesta	-	-	72,4 (59,1; 83,3)	92,4 (86,8; 96,2)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	49,2 (40,4; 58,1)
GMT de hSBA	65,3 (51,8; 82,2)	15,3 (12,3; 19,1)	151 (83,4; 274)	566 (433; 740)	19,6 (14,4; 26,7)	7,49 (5,72; 9,82)	11,1 (6,31; 19,4)	40,5 (29,0; 56,4)

* Identificador de estudio clínico: NCT02842866

Identificador de estudio clínico: NCT04142242

^N calculado utilizando el conjunto de análisis por protocolo (FAS3) con resultados serológicos válidos; Dosis post-primaria = D30 del MET49, dosis pre-refuerzo = D0 del MEQ00066.

§N calculado utilizando los conjuntos 2 y 1 de análisis por protocolo (PPAS2 y PPAS1) con resultados serológicos válidos. El número de participantes varía dependiendo de los puntos temporales y del serogrupo; dosis post-refuerzo = D06 o D30 del MEQ00066.

Serorrespuesta a la vacuna: el título es < 1:8 al inicio con un título post-vacunación ≥ 1:16 o el título es ≥ 1:8 al inicio con un aumento > 4 veces en la post-vacunación.

IC del 95% de la proporción única calculada a partir del método binomial exacto.

Persistencia a los 6-7 años

La persistencia de anticuerpos se evaluó según la vacuna (MenQuadfi o MenACWY-PS) que los sujetos habían recibido 6-7 años antes en el estudio MET44 (Tabla 13).

Para todos los serogrupos, las GMT de hSBA fueron más altas en la dosis post-primaria del D30 que en la dosis previa al refuerzo del D0 para adultos primovacunados con MenQuadfi. Las GMT previas al refuerzo fueron más altas que las GMT previas a la dosis primaria para los serogrupos C, W e Y en adultos primovacunados con MenQuadfi, lo que indica una persistencia a largo plazo de la respuesta inmunitaria para estos serogrupos, y fueron comparables para el serogrupo A.

Tabla 13: Comparación de la persistencia de anticuerpos bactericidas en adultos (≥59 años) primovacunados con MenQuadfi o MenACWY-PS 6-7 años antes en MET44^ – (estudio MEQ00066#)

Variable por serogrupo	Persistencia a los 6-7 años^			
	Primovacunados con MenQuadfi (IC del 95%)		Primovacunados con MenACWY-PS (IC del 95%)	
	D30 – Dosis post-primaria§ N=58	D0 – Dosis pre-refuerzo# N=59	D30 - Dosis post-primaria§ N=26	D0 - Dosis pre-refuerzo# N=26
A				
% ≥1:8 (Seroprotección)	91,4 (81,0; 97,1)	55,9 (42,4; 68,8)	76,9 (56,4; 91,0)	50,0 (29,9; 70,1)
GMT	48,0 (30,6; 75,4)	9,00 (6,44; 12,6)	27,3 (13,8; 54)	9,64 (5,18; 17,9)
C				
% ≥1:8 (Seroprotección)	74,1 (61,0; 84,7)	59,3 (45,7; 71,9)	76,9 (56,4; 91,0)	42,3 (23,4; 63,1)
GMT	52,2 (27,4; 99,7)	11,9 (7,67; 18,5)	23,9 (11,9; 48,1)	7,58 (4,11; 14,0)
W				
% ≥1:8 (Seroprotección)	75,9 (62,8; 86,1)	66,1 (52,6; 77,9)	73,1 (52,2; 88,4)	38,5 (20,2; 59,4)
GMT	31,2 (18,8; 52,0)	11,9 (7,97; 17,8)	18,8 (10,1; 34,9)	4,95 (3,39; 7,22)
Y				
% ≥1:8 (Seroprotección)	81,0 (68,6; 90,1)	59,3 (45,7; 71,9)	73,1 (52,2; 88,4)	46,2 (26,6; 66,6)

GMT	45,8 (26,9; 78,0)	11,2 (7,24; 17,5)	25,9 (12,4; 53,8)	7,19 (4,09; 12,6)
-----	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

^Identificador del estudio clínico: NCT01732627

Identificador del estudio clínico: NCT04142242

N: número de sujetos en el conjunto de análisis completos para la persistencia (FAS3) con resultados serológicos válidos.

\$ Post-dosis primaria = D30 del MET44

Pre-dosis de refuerzo= D0 del MEQ00066

IC del 95% de la proporción única calculada a partir del método binomial exacto.

Respuesta a la dosis de refuerzo en adolescentes y adultos de al menos 15 años de edad primovacunados con otras vacunas MenACWY

El estudio MET56 (NCT02752906) comparó la inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de MenQuadfi con la de una dosis de refuerzo de MenACWY-DT en sujetos de al menos 15 años de edad, que habían sido primovacunados con una vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (MenACWY-CRM (11,3 %) o con MenACWY-DT (86,3 %) de 4 a 10 años antes.

Al inicio, la seroprotección y las GMT de hSBA frente a los serogrupos A, C, W e Y fueron similares.

Tabla 14: Comparación de las respuestas de anticuerpos bactericidas con MenQuadfi y MenACWY-DT 30 días después de la vacunación de refuerzo en sujetos de al menos 15 años de edad primovacunados con MenACWY-CRM o MenACWY-DT de 4 a 10 años antes (estudio MET56*)

Variable por serogrupo	MenQuadfi (IC del 95 %)		MenACWY-DT (IC del 95 %)	
<u>A</u>	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Seroprotección)	100,0	(99,0; 100,0)	99,0	(97,4; 99,7)
% Serorrespuesta**	92,2	(89,0; 94,7)	87,1	(83,4; 90,3)
GMT de hSBA	497	(436; 568)	296	(256; 343)
<u>C</u>	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Seroprotección)	99,5	(98,1; 99,9)	99,0	(97,4; 99,7)
% Serorrespuesta**	97,1	(94,9; 98,6)	91,8	(88,6; 94,3)
GMT de hSBA	2.618	(2.227; 3.078)	599	(504; 711)
<u>W</u>	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Seroprotección)	100,0	(99,0; 100,0)	99,7	(98,6; 100,0)
% Serorrespuesta**	98,2	(96,3; 99,3)	90,7	(87,4; 93,4)
GMT de hSBA	1.747	(1.508; 2.025)	723	(614; 853)
<u>Y</u>	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Seroprotección)	99,7	(98,6; 100,0)	99,5	(98,2; 99,9)
% Serorrespuesta**	97,4	(95,3; 98,7)	95,6	(93,1; 97,4)
GMT de hSBA	2,070	(1,807; 2.371)	811	(699; 941)

*Identificador del ensayo clínico NCT02752906.

N: número de sujetos en el conjunto de análisis por protocolo con resultados serológicos válidos.

IC del 95 % de la proporción individual calculados a partir del método binomial exacto.

**Se cumplió el criterio de no inferioridad.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados en uno o más grupos de la población pediátrica de menos de 12 meses de edad (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios de farmacocinética.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de seguridad preclínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según un estudio de toxicidad para el desarrollo y la reproducción en conejas.

La administración de MenQuadfi a conejas hembras a una dosis humana completa no mostró efectos sobre el rendimiento de apareamiento, la fertilidad de las hembras, ningún potencial teratogénico y ningún efecto sobre el desarrollo pre o postnatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Acetato de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Los datos de estabilidad indican que los componentes de la vacuna son estables a temperaturas de hasta 25 °C durante 72 horas. Al final de este período, MenQuadfi debe usarse o desecharse. Estos datos están destinados a guiar a los profesionales de la salud solo en caso de una variación temporal de la temperatura.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución en vial de vidrio transparente de borosilicato tipo I con un tapón de clorobutilo de 13 mm y cierre flip off.

Envase de 1, 5 o 10 viales monodosis (0,5 ml).

Envase de 1 vial de dosis única (0,5 ml) coenvasado con 1 jeringa luer-lok vacía de un solo uso (polipropileno) con un émbolo-tapón (elastómero sintético) y 2 agujas separadas (acero inoxidable) con protector de aguja (polipropileno).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe inspeccionar visualmente el contenido de la vacuna para observar si existe alguna partícula y/o variación del aspecto físico (o decoloración) antes de su administración. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.

Preparación

Envase de 1, 5 o 10 viales monodosis (0,5 ml)

Retire el cierre flip off del vial y, utilizando una jeringa y una aguja adecuadas, retire 0,5 ml de solución del vial, asegurándose de que no haya burbujas de aire antes de la inyección.

Envase de 1 vial de dosis única (0,5 ml) coenvasado con 1 jeringa vacía de un solo uso y 2 agujas

Instrucciones específicas para la jeringa luer-lok:

Para colocar la aguja en la jeringa, gire suavemente la aguja en el sentido de las agujas del reloj en la jeringa hasta que sienta una ligera resistencia. Antes de la inyección, retire el cierre flip-off del vial y extraiga 0,5 ml de solución del vial, asegurándose de que no haya burbujas de aire. Se debe usar una aguja nueva para administrar la vacuna.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1483/001
EU/1/20/1483/002
EU/1/20/1483/003
EU/1/20/1483/004

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

Fecha de la primera autorización: 18 noviembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Sanofi Pasteur Inc.
One Discovery Drive
Swiftwater PA 18370
Estados Unidos

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
Francia

Sanofi-Aventis Zrt.
Edificio DC5
Campona utca 1.
Budapest, 1225
Hungria

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

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

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MenQuadfi, solución inyectable
Vacuna conjugada frente a meningococo de los grupos A, C, W e Y
MenACWY

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis (0,5 ml) contiene 10 microgramos de polisacárido de cada grupo de *Neisseria meningitidis*: A, C, W e Y (conjugado con 55 microgramos de proteína transportadora del toxoide tetánico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: cloruro de sodio, acetato de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial de dosis única (0,5 ml)

5 viales de dosis única (0,5 ml)

1 vial de dosis única (0,5 ml) + 1 jeringa + 2 agujas

10 viales de dosis única (0,5 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intramuscular.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

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

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

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1483/001- 1 vial de dosis única
EU/1/20/1483/002- 5 viales de dosis única
EU/1/20/1483/003 - 1 vial de dosis única + 1 jeringa vacía de un solo uso + 2 agujas
EU/1/20/1483/004 - 10 viales de dosis única

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

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

MenQuadfi, solución inyectable
Conjugado Men A, C, W, Y
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis (0,5 ml)

6. OTROS

Sanofi Pasteur

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

MenQuadfi, solución inyectable

Vacuna conjugada frente a meningococo de los grupos A, C, W e Y

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo reciban este medicamento, porque contiene información importante para usted o su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo y no debe dárselo a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es MenQuadfi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo reciban MenQuadfi
3. Cómo usar MenQuadfi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MenQuadfi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es MenQuadfi y para qué se utiliza

MenQuadfi (MenACWY) es una vacuna que puede administrarse a niños desde 1 año de edad, adolescentes y adultos.

MenQuadfi ayuda a proteger frente a infecciones causadas por un tipo de bacteria (gérmenes) llamada “*Neisseria meningitidis*”, específicamente frente a los tipos A, C, W e Y.

La bacteria *Neisseria meningitidis* (también llamada meningococo) puede transmitirse de persona a persona y puede causar infecciones graves y a veces potencialmente mortales, como:

- Meningitis – una inflamación de los tejidos que rodean el cerebro y la médula espinal;
- Septicemia – una infección de la sangre.

Ambas infecciones pueden provocar enfermedad grave con efectos duraderos o posiblemente la muerte.

MenQuadfi debe usarse de acuerdo con las recomendaciones nacionales oficiales.

Cómo actúa la vacuna

MenQuadfi actúa estimulando la defensa natural (sistema inmunológico) de la persona vacunada para producir anticuerpos protectores frente a la bacteria.

MenQuadfi solo ayuda a proteger frente a las enfermedades causadas por *Neisseria meningitidis* de los tipos A, C, W e Y.

- No protege frente a infecciones causadas por otros tipos de *Neisseria meningitidis*.
- No protege frente a la meningitis o la septicemia causada por otras bacterias o virus.

2. Qué necesita saber antes de recibir MenQuadfi

No use MenQuadfi si usted o su hijo

- es alérgico a alguno de los principios activos o a alguno de los demás componentes de esta vacuna (incluidos en la sección 6) o ha experimentado una reacción alérgica previa a esta vacuna.

Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que usted o su hijo reciban MenQuadfi.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de la vacunación con MenQuadfi si usted o su hijo presentan alguna de las siguientes condiciones:

- una infección con fiebre alta (más de 38 °C). Si esto ocurre, la vacuna se administrará después de que la infección esté bajo control. No es necesario retrasar la vacunación en caso de una infección menor como un resfriado. Sin embargo, consulte primero a su médico, farmacéutico o enfermero.
- un problema de sangrado o le salen moratones con facilidad.
- se han desmayado alguna vez a causa de una inyección. Después o incluso antes de cualquier inyección puede producirse un desmayo, a veces acompañados de caídas (principalmente en adolescentes).
- un sistema inmunológico débil (por ejemplo, debido a una infección por VIH, otra enfermedad o el uso de un medicamento que afecte al sistema inmunológico), ya que es posible que usted o su hijo no se beneficien completamente de recibir MenQuadfi.

Si algo de lo anterior aplica a usted o a su hijo (o si no está seguro de si aplica), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que usted o su hijo reciban MenQuadfi.

Como con cualquier vacuna, la vacunación con MenQuadfi puede no proteger a todos los sujetos vacunados.

Otros medicamentos y MenQuadfi

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si usted o su hijo están utilizando, han utilizado recientemente o podrían tener que utilizar otra vacuna o medicamento, incluyendo los medicamentos adquiridos sin receta.

En particular, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si usted o su hijo están tomando algún medicamento que afecte su sistema inmunológico, como:

- corticosteroides en dosis altas
- quimioterapia

MenQuadfi se puede administrar al mismo tiempo que otras vacunas en lugares de inyección separados durante la misma visita. Estas incluyen vacunas frente al sarampión, paperas, rubéola, varicela, difteria, tétanos, tos ferina, polio, *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B, infecciones neumocócicas, virus del papiloma humano y *Neisseria meningitidis* tipo B.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir MenQuadfi.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que MenQuadfi afecte a su habilidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas. Sin embargo, no conduzca, monte en bicicleta ni utilice máquinas si no se siente bien.

MenQuadfi contiene sodio

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

3. Cómo usar MenQuadfi

MenQuadfi es administrada por un médico o enfermero como una inyección de 0,5 ml en el músculo. Se administra en la parte superior del brazo o en el muslo dependiendo de la edad y de la cantidad de músculo que tenga usted o su hijo.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, MenQuadfi puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Comuníquese con su médico inmediatamente si usted o su hijo presentan alguno de estos síntomas después de la vacunación ya que pueden ser signos de una reacción alérgica:

- erupción cutánea con picazón
- dificultad para respirar
- hinchazón de la cara o la lengua

Posibles efectos adversos en niños de 12 a 23 meses:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- sensibilidad, enrojecimiento o hinchazón en el lugar de inyección
- irritabilidad
- llanto
- pérdida de apetito
- somnolencia

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- fiebre
- vómitos
- diarrea

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- dificultad para dormir
- habón urticarial
- picazón, moratones, induración o erupción en el lugar de inyección

Posibles efectos adversos en niños (2 años de edad y mayores), adolescentes y adultos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 niños)

- dolor en el lugar de inyección
- dolor muscular
- dolor de cabeza
- sensación de malestar general

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 niños)

- enrojecimiento o hinchazón en el lugar de administración
- fiebre

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- picazón, calor, hematomas o erupción en el lugar de inyección
- vómitos
- mareos
- náuseas
- fatiga (sentirse cansado)

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- ganglios linfáticos agrandados
- diarrea, dolor de estómago
- habón urticarial, picazón, erupción cutánea
- dolor en los brazos o piernas
- escalofríos, dolor en la axila
- induración en el lugar de inyección

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de MenQuadfi

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

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de MenQuadfi

Una dosis (0,5 ml) contiene:

- Los principios activos son:

- Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo A ¹	10 microgramos
- Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo C ¹	10 microgramos
- Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo Y ¹	10 microgramos
- Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo W ¹	10 microgramos
- ¹ Conjugado con proteína transportadora de toxoide tetánico	55 microgramos
- Los demás excipientes son:
 - Cloruro de sodio
 - Acetato de sodio
 - Agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

MenQuadfi es una solución inyectable transparente e incolora.

MenQuadfi está disponible en envases de 1, 5 o 10 viales de dosis única (0,5 ml) y en envase de 1 vial de dosis única (0,5 ml) coenvasado con 1 jeringa vacía de un solo uso y 2 agujas

Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francia

Responsable de la fabricación

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
Francia

Sanofi-Aventis Zrt.
Edificio DC5
Campona utca 1.
Budapest, 1225
Hungria

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

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel.: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt
Tel.: +36 1 505 0055

Danmark

Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel.: +372 640 10 30

Norge

Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Pasteur Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Portugal

Sanofi Pasteur Europe
Tél: 0800 42 43 46
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o
Tel.: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor
Tel : +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel.: +371 6 616 47 50

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel.: +40(21) 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel.: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel.: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

United Kingdom (Irlanda del Norte)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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