

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

MenQuadfi solução injetável

Vacina conjugada contra o meningococo dos grupos A, C, W e Y

MenACWY

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma dose (0,5 mL) contém:

Polissacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo A ¹	10 microgramas
Polissacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo C ¹	10 microgramas
Polissacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo W ¹	10 microgramas
Polissacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo Y ¹	10 microgramas

¹Conjugado com o toxoide tetânico como proteína transportadora 55 microgramas

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

MenQuadfi é indicado para a imunização ativa de indivíduos de idade igual ou superior a 6 semanas, contra a doença meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* dos serogrupos A, C, W, e Y.

A utilização desta vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais disponíveis.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Vacinação primária:

- Lactentes que iniciam a vacinação a partir das 6 semanas de idade: Devem ser administradas duas doses (cada uma de 0,5 ml) com um intervalo de pelo menos 2 meses. Uma dose primária adicional de MenQuadfi pode ser considerada adequada para alguns indivíduos (ver secção 4.4).
- Indivíduos com 12 meses ou mais de idade: Deve ser administrada uma dose única (0,5 mL).

Vacinação de reforço:

- Após a conclusão da série primária de imunização antes dos 12 meses de idade, deve ser administrada uma dose de reforço no segundo ano de vida (a partir dos 12 meses de idade), pelo menos 2 meses após a última dose (ver secção 5.1)
- Uma dose única de 0,5 mL de MenQuadfi pode ser utilizada como reforço em indivíduos com idade igual ou superior a 12 meses que receberam anteriormente uma vacina contra o meningococo contendo os mesmos serogrupos (ver secção 5.1).

- Dados sobre a persistência de anticorpos a longo prazo após a vacinação com MenQuadfi estão disponíveis até 7 anos após a vacinação (ver secções 4.4 e 5.1).

População pediátrica

Os dados sobre a administração de MenQuadfi a lactentes com histórico de nascimento prematuro (31 a < 37 semanas de idade gestacional) com a mesma posologia que os lactentes nascidos a termo são limitados. Pode ser considerada adequada uma dose primária adicional de MenQuadfi para alguns indivíduos com histórico de nascimento prematuro, ver secções 4.8 e 5.1.

A segurança e imunogenicidade de MenQuadfi em lactentes com menos de 6 semanas de idade não foram estabelecidas.

Modo de administração

Apenas para injeção intramuscular, de preferência na região deltoide ou na zona anterolateral da coxa, dependendo da idade do recetor e da massa muscular.

Para instruções acerca do manuseamento da vacina antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou após administração anterior da vacina ou de uma vacina com os mesmos componentes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

MenQuadfi não deve ser administrado por via subcutânea, intravenosa ou intradérmica.

É boa prática clínica preceder a vacinação de uma revisão da história clínica do indivíduo (especialmente no que diz respeito à vacinação anterior e à possível ocorrência de efeitos indesejáveis) e um exame médico.

Hipersensibilidade

Tal como com todas as vacinas injetáveis, devem estar sempre prontamente disponíveis supervisão e tratamento médico adequados, no caso de se verificar um acontecimento anafilático após a administração da vacina.

Doença intercorrente

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que sofram de doença febril aguda grave. No entanto, a presença de uma infeção menor, tal como uma constipação, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Síncope

Síncope (desmaio) e outras reações de ansiedade podem ocorrer após, ou mesmo antes de qualquer vacinação, como resposta psicogénica à injeção com agulha. Devem ser implementados procedimentos que previnam quedas ou lesões por desmaio e que deem orientações em caso de reações de síncope.

Trombocitopenia e alterações da coagulação

MenQuadfi deve ser administrado com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou com qualquer alteração da coagulação que contraindique a injeção intramuscular, a não ser que o potencial benefício seja claramente superior ao risco da administração.

Proteção

MenQuadfi irá apenas proteger contra *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, W, e Y. A vacina não protegerá contra *Neisseria meningitidis* de qualquer outro grupo.

Como acontece com qualquer vacina, a vacinação com MenQuadfi pode não proteger todos os indivíduos vacinados.

Foi notificada uma diminuição dos títulos de anticorpos bacterianos séricos contra o serogrupo A quando utilizado o complemento humano no ensaio (hSBA) na MenQuadfi e noutras vacinas meningocócicas quadrivalentes. A relevância clínica desta observação é desconhecida. No entanto, se for expectável que um indivíduo esteja em risco particular de exposição ao serogrupo A e que tenha recebido uma dose de MenQuadfi há mais de um ano aproximadamente, pode-se considerar a administração de uma dose de reforço.

Foram observados títulos médios geométricos (GMTs) mais baixos de hSBA contra o serogrupo A após uma dose única de MenQuadfi ter sido administrada a crianças pequenas que receberam anteriormente a vacina meningocócica conjugada do serogrupo C (MenC-CRM) durante a infância. No entanto, as taxas de seroproteção foram comparáveis entre os grupos de tratamento (ver secção 5.1). A relevância clínica desta observação é desconhecida. Este aspeto pode ser considerado para indivíduos com alto risco de infeção para MenA que receberam a vacina MenC-CRM no primeiro ano de vida.

Resposta imunitária em lactentes com idades entre 6 semanas e menos de 12 meses

Após uma série primária de 2 doses de MenQuadfi administrada aos 2 e 4 meses de idade, foram observados títulos de anticorpos mais baixos contra o serogrupo A após a segunda dose aos 4 meses, em comparação com outra vacina licenciada para uso nesta população (ver secção 5.1).

Assim, para lactentes que se espera que tenham maior risco de doença meningocócica invasiva devido à exposição ao serogrupo A, pode ser considerada a administração de uma série primária de 3 doses aos 2, 4 e 6 meses de idade.

População especial

Os dados de MenQuadfi administrado a lactentes com histórico de nascimento prematuro (31 a <37 semanas de idade gestacional) são limitados. O risco potencial de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas devem ser considerados ao administrar a série primária de imunização a lactentes muito prematuros (nascidos $\leq$ 28 semanas de gestação), especialmente para aqueles com histórico prévio de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser retida ou adiada.

Imunodeficiência

Pode ser esperado que em doentes que recebem tratamento imunossupressor ou em doentes com imunodeficiência, não seja desencadeada uma resposta imunológica adequada (ver secção 4.5). Pessoas com deficiências do complemento familiar (por exemplo, deficiências C5 ou C3) e pessoas que recebem

tratamentos que inibam a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumab) apresentam maior risco de doença invasiva causada por *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, W, e Y, mesmo se desenvolverem anticorpos após a vacinação com MenQuadfi. Não existem dados disponíveis em doentes imunocomprometidos.

Imunização contra o tétano

A imunização com a vacina MenQuadfi não substitui a imunização de rotina contra o tétano. A administração concomitante de MenQuadfi com uma vacina contendo Toxóide Tetânico não compromete a resposta ao Toxóide Tetânico nem afeta a segurança.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Utilização com outras vacinas

Têm de ser utilizados locais de injeção em membros separados e seringas separadas no caso de administração concomitante.

Nos lactentes, MenQuadfi pode ser coadministrado com a vacina combinada difteria - tétano – tosse convulsa acelular (DTaP) – poliovírus inativado (IPV) – hepatite B (HepB) – *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib, em que o componente Hib está conjugado com a proteína do tétano) (DTaP-IPV-HepB-Hib), vacina do rotavírus e com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10).

Em crianças pequenas dos 12 aos 23 meses, MenQuadfi pode ser coadministrado com a vacina do sarampo-papeira-rubéola (MMR) e da varicela (V), vacinas DTaP, incluindo vacinas combinadas DTaP com IPV, HepB e Hib, como a vacina DTaP-IPV-HepB-Hib (Hib conjugado com toxóide tetânico), PCV10 e vacina pneumocócica conjugada polissacarídica 13-valente (PCV13).

Quando MenQuadfi foi administrada concomitantemente com PCV-13, em crianças pequenas dos 12 aos 23 meses, foi observada uma redução nos hSBA GMTs para o serogrupo A no dia 30 pós-administração. A relevância clínica desta observação é desconhecida. Como precaução em crianças pequenas que iniciam a vacinação com MenQuadfi entre os 12 a 23 meses de idade e que apresentam elevado risco para a doença do serogrupo A, poderá ser considerada a administração das vacinas MenQuadfi e PCV-13 separadamente.

Não houve impacto na resposta imunológica ao MenQuadfi quando uma vacina meningocócica para o serogrupo B foi coadministrada aos 12 meses de idade ou mais.

Para idades entre os 10 e os 17 anos, MenQuadfi pode ser coadministrado com a vacina contra a difteria, tétano, tosse convulsa (acelular, componente) (adsorvida, conteúdo reduzido de antígeno(s)) (Tdap) ou a vacina contra Tdap e IPV (Tdap-IPV) e a vacina quadrivalente contra o Vírus do Papiloma Humano (recombinante, adsorvido) (4vHPV) ou vacina nonavalente contra o HPV (9vHPV). No entanto, as respostas de anticorpos a alguns dos antígenos podem ser afetadas pela coadministração.

Crianças e adolescentes com idades entre os 10 e os 17 anos que não receberam a vacina meningocócica (sem exposição prévia) tiveram resposta não inferior para PT e respostas de anticorpos mais baixas para FHA, PRN e FIM quando a vacina Tdap foi administrada concomitantemente com MenQuadfi e 4vHPV

em comparação com a coadministração com a vacina contra o 4vHPV sozinha (resposta imune avaliada após a conclusão da série completa de HPV). As implicações clínicas das respostas do antígeno da tosse convulsa observadas, também observadas com outras vacinas meningocócicas quadrivalentes são desconhecidas.

A coadministração de MenQuadfi com Tdap-IPV e 9vHPV em crianças e adolescentes com idades entre os 10 e os 17 anos resultou em TMG mais baixas e taxas de seroresposta para o serogrupo A, TMG mais baixas para o serogrupo W, respostas mais baixas para poliomielite inativada dos tipos 1 e 3, difteria e tipos 6 e 58 anti-HPV (resposta imune avaliada após a primeira dose de 9vHPV) em comparação com quando MenQuadfi foi administrada sequencialmente com Tdap-IPV e 9vHPV. A implicação clínica observada das respostas de concentrações reduzidas não é clara. Pode ser considerada a administração sequencial de MenQuadfi com Tdap-IPV e 9vHPV (por exemplo, para crianças e adolescentes em maior risco).

As vacinas concomitantes devem ser sempre administradas em locais de injeção separados e de preferência contralaterais.

A administração concomitante de MenQuadfi e outras vacinas que não as acima enumeradas não foi estudada.

Utilização com medicamentos imunossupressores sistêmicos

Pode ser esperado que em doentes que recebem tratamento imunossupressor não seja desencadeada uma resposta imunológica adequada (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de MenQuadfi em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais não indicaram efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

MenQuadfi só deve ser administrada durante a gravidez se os benefícios esperados para a mãe superarem os potenciais riscos, incluindo para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se MenQuadfi é excretada no leite humano. MenQuadfi só deve ser administrada durante a amamentação quando os possíveis benefícios superarem os potenciais riscos.

Fertilidade

Foi realizado um estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em fêmeas de coelho. Não houve efeitos nos desempenhos de acasalamento ou na fertilidade feminina. Não foi realizado qualquer estudo sobre a fertilidade masculina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de MenQuadfi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, algumas das reações adversas mencionadas na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de MenQuadfi apresentada nas tabelas abaixo baseia-se em três conjuntos de dados clínicos:

- Para crianças, adolescentes, adultos e adultos mais velhos, uma análise conjunta de dados de 4919 participantes que receberam uma dose única de MenQuadfi como dose primária (N = 4517) ou uma dose de reforço (N = 402). Este total incluiu 498 crianças de 2 a 9 anos; 2289 adolescentes de 10 a 17 anos; 1684 adultos de 18 a 55 anos; 199 adultos de 56 a 64 anos; e 249 idosos ≥ 65 anos. Destes, 392 adolescentes receberam MenQuadfi administrada concomitantemente com DTPa e 4vHPV.
- Uma análise combinada de 1389 crianças pequenas entre os 12 e os 23 meses de idade que receberam uma única dose de MenQuadfi. Destes, 589 crianças pequenas receberam MenQuadfi coadministrada com VASPR+V (N = 189), DTPa-Hib-VIP-VHB (N = 200) ou PCV13 (N = 200).
- Uma análise conjunta de dados de 6060 lactentes que iniciaram a vacinação entre as 6 semanas e os 11 meses de idade e que receberam pelo menos uma dose de uma série primária composta por uma, duas ou três doses primárias de MenQuadfi, dos quais 5373 crianças pequenas receberam uma dose de reforço entre os 12 e os 18 meses de idade. O MenQuadfi foi coadministrado com vacinas pediátricas de rotina.

As taxas de reações adversas após uma dose de reforço de MenQuadfi em participantes com idade igual ou superior a 12 meses foram comparáveis às observadas em participantes que receberam uma dose primária de MenQuadfi.

Quando o MenQuadfi foi coadministrado com vacinas de rotina pediátrica e adolescente, os perfis de segurança das vacinas foram comparáveis aos observados quando administradas isoladamente ou com uma vacina diferente dos serogrupos meningocócicos A, C, W, Y, exceto:

- No geral, as taxas de reações adversas foram mais elevadas em crianças pequenas com idades entre os 12 e os 23 meses, que receberam PCV-13 administrado concomitantemente com MenQuadfi (36,5%), do que em crianças pequenas que receberam apenas PCV-13 (17,2%).
- As taxas de dor no local da injeção de 9vHPV foram mais elevadas quando em crianças e adolescentes com idades entre os 10 e os 17 anos foi administrado MenQuadfi concomitantemente com a primeira dose de Tdap-IPV (83,6%) em comparação com quando Tdap-IPV e 9vHPV foram administrados sem MenQuadfi (67,3%).
- Taxas e intensidade das reações adversas solicitadas mais elevadas foram observadas em participantes com idades entre os 12 e os 13 meses e os 13 aos 26 anos de idade. Foram observadas taxas mais elevadas de reações adversas não solicitadas em participantes com idades entre os 12 e os 13 meses, que receberam MenQuadfi concomitantemente com a vacina do serogrupo B meningocócico (MenB), quando comparado com a MenQuadfi administrada isoladamente.

Tabela de reações adversas

As reações adversas listadas abaixo, foram identificadas a partir de (1) ensaios clínicos realizados com MenQuadfi quando a vacina foi administrada isoladamente a participantes com 2 ou mais anos de idade, e a partir de (2) vigilância pós comercialização. O perfil de segurança observado em lactentes e crianças pequenas de 6 semanas a 23 meses de idade é apresentado na secção da população pediátrica.

As reações adversas são listadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência de acordo com os títulos de frequência a seguir:

Muito frequentes ($\geq 1/10$);

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

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$);

Raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$);

Muito raros ($< 1/10\,000$);

Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas após administração de MenQuadfi a partir de ensaios clínicos e vigilância pós comercialização em indivíduos com 2 ou mais anos de idade

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Linfadenopatia
Doenças do sistema imunitário	Muito raros	Anafilaxia
	Desconhecido	Hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Pouco frequentes	Tontura
	Desconhecido	Convulsões febris, convulsões
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Vômitos, náuseas
	Raros	Diarreia, dor de estômago
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raros	Urticária, prurido, erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia
	Raros	Dor nas extremidades
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Mal-estar geral
		Dor no local de injeção
	Frequentes	Febre
		No local da injeção: inchaço, eritema
	Pouco frequentes	Fadiga
		No local da injeção: prurido, calor, nódos negros, erupção cutânea
	Raros	Calafrios, dor axilar
		No local de injeção: induração
	Desconhecido	No local da injeção: celulite ¹

¹RAM identificada a partir de relatórios pós-comercialização

O perfil de segurança do MenQuadfi em crianças e adolescentes dos 2 aos 17 anos era geralmente comparável ao dos adultos. Eritema e inchaço no local de injeção de MenQuadfi foram notificados com mais frequência em crianças dos 2 aos 9 anos (muito comum) do que nos grupos etários mais velhos.

População pediátrica das 6 semanas aos 23 meses de idade

Quando coadministrada com vacinas pediátricas de rotina, o perfil de segurança do MenQuadfi, quando administrado como dose de reforço no segundo ano de vida, foi semelhante ao seu perfil de segurança em lactentes das 6 semanas aos 11 meses de idade.

As seguintes reações listadas abaixo na Tabela 2, foram notificadas após a administração de MenQuadfi em lactentes e crianças pequenas durante os ensaios clínicos e em vigilância pós comercialização:

Tabela 2: Reações adversas após administração de MenQuadfi a partir de ensaios clínicos e vigilância pós comercialização em indivíduos das 6 semanas aos 23 meses de idade

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Reações adversas
Doenças do sistema imunitário	Muito raros	Reação anafilática ¹
	Desconhecido	Hipersensibilidade ¹
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Irritabilidade
	Pouco frequentes	Insónia ³
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência
	Desconhecido	Convulsões febris ¹ , convulsões ¹
Doenças vasculares	Raro	Afrontamento
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Vômitos ²
	Frequentes	Diarreia ³
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Urticária ³ , erupção cutânea
	Raro	Petéquias, eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Febre, choro anormal
		No local da injeção: sensibilidade / dor, eritema, inchaço
	Frequentes	No local da injeção: hematomas
	Pouco frequentes	No local da injeção: hemorragia, induração, erupção cutânea, calor, prurido ³
	Desconhecido	No local da injeção: celulite ¹

¹RAM identificada a partir de relatórios pós-comercialização

²Menos frequente em crianças pequenas dos 12 meses aos 23 meses

³Menos frequente em lactentes que iniciam a vacinação entre as 6 semanas e os 11 meses de idade

Lactentes prematuros

A segurança do MenQuadfi foi avaliada em 237 lactentes com histórico de nascimento prematuro (31 a <37 semanas de idade gestacional) e não foram encontradas diferenças relevantes nas reações adversas após o MenQuadfi entre estes lactentes e aqueles que nasceram a termo.

População com mais idade

No geral, dentro de 7 dias após a vacinação com uma dose única de MenQuadfi, foram observadas as mesmas reações no local de injeção e as mesmas reações adversas sistémicas em adultos com mais idade (≥ 56 anos de idade) e adultos mais jovens (dos 18 aos 55 anos de idade), mas adultos mais velhos experienciaram estas reações em frequências mais baixas; com exceção de prurido no local da injeção, que foi mais frequente (comum) em adultos com mais idade. Estas reações adversas foram, na sua maioria, de intensidade ligeira ou moderada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com MenQuadfi é improvável devido à sua apresentação como um frasco de dose única. Em caso de sobredosagem, é recomendada a monitorização das funções vitais e um possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas meningocócicas, código ATC: J07AH08

Mecanismo de ação

Os anticorpos anticapsulares meningocócicos protegem contra as doenças meningocócicas através da atividade bactericida mediada pelo complemento.

MenQuadfi induz a produção de anticorpos bacterianos específicos para os polissacarídeos capsulares da *Neisseria meningitidis* dos serogrupos A, C, W, e Y.

Imunogenicidade

A imunogenicidade de MenQuadfi tem sido avaliada em lactentes (a partir das 6 semanas de idade), crianças pequenas, crianças e adolescentes, adultos e adultos mais velhos quando administrada como vacinação primária e vacinação de reforço. Adicionalmente, dados clínicos sobre a persistência da resposta de anticorpos desde, pelo menos, 3 anos e até 7 anos após a vacinação primária com MenQuadfi estão disponíveis (descritos mais abaixo).

As análises de imunogenicidade primária foram conduzidas medindo a atividade bactericida sérica (SBA) usando soro humano como fonte de complemento exógeno (hSBA). Os dados do complemento de coelho (rSBA) estão disponíveis em subgrupos de todas as faixas etárias e geralmente seguem as tendências observadas com os dados do complemento humano (hSBA). Adicionalmente, foram realizadas análises primárias de imunogenicidade através da medição de hSBA e rSBA, para o serogrupo C, no MEQ00065 [NCT03890367].

Imunogenicidade em lactentes que iniciam a vacinação entre as 6 semanas e os 11 meses de idade

O MET58 (NCT03547271) avaliou a imunogenicidade de MenQuadfi após duas doses primárias administradas a lactentes no primeiro ano de vida e uma dose de reforço a partir dos 12 meses de idade. A primeira dose foi administrada entre as 6 e < 12 semanas de idade, a segunda após um intervalo de pelo menos 2 meses, e uma dose de reforço foi administrada entre os 12 e os 18 meses de idade. A resposta foi comparada com a obtida pelo MenACWY-TT. As vacinas foram administradas concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina, incluindo DTaP-IPV-HepB-Hib, PCV10 ou PCV13 (com cada dose de MenQuadfi) e vacina MMR (com a dose de reforço de MenQuadfi).

A não inferioridade, baseada nas taxas de seroproteção, foi demonstrada após a série de vacinação de lactentes (pós-dose 2) de MenQuadfi em comparação com MenACWY-TT para os serogrupos C, W e Y, mas não para o serogrupo A.

A não inferioridade, baseada nos GMTs do hSBA, foi demonstrada após a dose de reforço de MenQuadfi em comparação com o MenACWY-TT para os serogrupos C, W e Y, com os GMTs do hSBA a serem

mais elevados para o MenQuadfi do que para o MenACWY-TT destes serogrupos. Não foi demonstrada a não inferioridade dos GMTs do hSBA para o serogrupo A.

Tabela 3: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas hSBA após duas doses das vacinas MenQuadfi ou MenACWY-TT administradas com 2 meses de intervalo, com a primeira dose administrada a lactentes das 6 às < 12 semanas e após uma dose de reforço entre os 12 e os 18 meses de idade (estudo MET58*)

	MenQuadfi			MenACWY-TT		
Parâmetro de avaliação por serogrupo	D30 - Pós-dose 2 [#]	D0 - Dose pré-reforço ^{\$}	D30 - Dose pós-reforço ^{\$}	D30 - Pós-dose 2 [#]	D0 - Dose pré-reforço ^{\$}	D30 - Dose pós-reforço ^{\$}
A	N = 507-508	N = 540	N = 542-543	N = 504-508	N = 567	N = 564-567
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	63,6 (59,2; 67,8)	33,7 (29, 7; 37,9)	94,7 (92,4; 96,4)	75,8 (71,8; 79,5)	46,2 (42,0; 50,4)	96,5 (94,6; 97,8)
% Seroresposta [^]	57,2 (52,8; 61,6)	-	90,6 (87,8; 92,9)	70,4 (66,2; 74,4)	-	91,7 (89,1; 93,8)
hSBA GMT	11,6 (10,3; 13,2)	4,92 (4,56; 5,31)	131 (113; 151)	18,9 (16,7; 21,5)	6,79 (6,16; 7,49)	189 (165; 218)
C	N = 508-513	N = 545	N = 545-550	N = 514-521	N = 572	N = 573-578
% ≥ 1:8 (Seroproteção)**	98,8 (97,5; 99,6)	88,1 (85,1; 90,7)	99,6 (98,7; 100)	91,9 (89,3; 94,1)	41,6 (37,5; 45,8)	95,5 (93,5; 97,0)
% Seroresposta [^]	97,6 (95,9; 98,8)	-	98,7 (97,4; 99,5)	89,3 (86,3; 91,8)	-	91,3 (88,7; 93,5)
hSBA GMT ^{&}	322 (290; 357)	32,1 (28,5; 36,2)	565 (505; 632)	73,4 (64,5; 83,5)	5,91 (5,36; 6,51)	120 (106; 135)
W	N = 516-518	N = 541	N = 545-547	N = 519-523	N = 567	N = 572-575
% ≥ 1:8 (Seroproteção)**	96,5 (94,6; 97,9)	89,1 (86,2; 91,6)	99,8 (99,0; 100)	94,5 (92,1; 96,3)	77,6 (73,9; 81,0)	99,5 (98,5; 99,9)
% Seroresposta [^]	95,7 (93,6; 97,3)	-	99,4 (98,4; 99,9)	93,3 (90,7; 95,3)	-	98,4 (97,0; 99,3)
hSBA GMT ^{&}	66,1 (59,6; 73,2)	32,4 (29,0; 36,2)	423 (382; 468)	47,2 (42,6; 52,3)	16,2 (14,6; 17,9)	275 (247; 305)

Y	N = 513-516	N = 545	N = 551-554	N = 517-523	N = 572	N = 575-579
% $\geq 1:8$ (Seroproteção)**	96,5 (94,5; 97,9)	87,9 (84,9; 90,5)	100 (99,3; 100)	93,5 (91,0; 95,5)	69,6 (65,6; 73,3)	99,8 (99,0; 100)
% Seroresposta^	93,8 (91,3; 95,7)	-	98,7 (97,4; 99,5)	90,3 (87,4; 92,7)	-	96,9 (95,1; 98,1)
hSBA GMT&	44,7 (40,6; 49,1)	23,4 (21,3; 25,8)	285 (260; 313)	32,8 (29,8; 36,2)	11,1 (10,1; 12,2)	160 (145; 177)

* Identificador do ensaio clínico NCT03547271

** Critério de não inferioridade cumprido para pós-dose 2

^ Critério de não inferioridade da análise pós-hoc cumprido para a dose pós-reforço

& Critério de não inferioridade cumprido para a dose pós-reforço

N calculado usando o conjunto de análise de protocolo 1 com resultados serológicos válidos; D30 Pós-dose 2 = 30 dias após a série de vacinação de lactentes (pós-dose 2).

\$ N calculado usando o conjunto de análise de protocolo 2 com resultados serológicos válidos; D0 Dose pré-reforço = Antes da administração da dose de reforço, D30 Dose pós-reforço = 30 dias após a dose de reforço.

A seroresposta vacinal é definida como um participante com um título pré-vacinação (no D0 antes da vacinação de 2 meses) $< 1:8$, o título pós-vacinação deve ser $\geq 1:16$; para um participante com um título pré-vacinação (em D0 antes dos 2 meses de vacinação) $\geq 1:8$, o título pós-vacinação deve ser pelo menos 4 vezes superior ao título pré-vacinação.

No estudo MET58, foi avaliada a imunogenicidade de 3 doses primárias administradas aos 2, 4 e 6 meses de idade num grupo de lactentes (N=90). Trinta dias após a administração da terceira dose aos 6 meses de idade, a proporção de participantes com título hSBA $\geq 1:8$ foi de 81,8% (IC 95%: 72,2; 89,2) para o serogrupo A e 98,9% (IC 95%: 94,0; 100) para os serogrupos C, W e Y. As percentagens de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ aumentaram entre a vacinação pré e pós-reforço, de 52,8% (IC 95%: 41,9; 63,5) para 82,0% (IC 95%: 72,5; 89,4) para o serogrupo A, 92,1% (IC 95%: 84,5; 96,8) até 100% (IC 95%: 95,8; 100) para o serogrupo C, 100% (IC 95%: 96,0; 100) até 100% (IC 95%: 95,8; 100) para o serogrupo W, e 100% (IC 95%: 96,0; 100) até 100% (IC 95%: 95,9; 100) para o serogrupo Y.

Imunogenicidade em crianças pequenas entre 12 e 23 meses de idade

A imunogenicidade em crianças pequenas entre os 12 e 23 meses de idade foi avaliada em 3 ensaios clínicos (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371] e MEQ00065 [NCT03890367]).

O MET51 foi realizado em crianças pequenas que não eram vacinados contra o meningococo ou que tinham recebido vacinas conjugadas meningocócicas do grupo C monovalentes no primeiro ano de vida (ver Tabela 4).

Tabela 4: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à vacina MenQuadfi e MenACWY-TT 30 dias após a vacinação de crianças pequenas sem exposição prévia ou combinados (sem

exposição prévia + previamente vacinados com MenC) dos 12 aos 23 meses de idade (Estudo MET51*)

Parâmetro de avaliação por serogrupo	MenQuadfi (IC de 95%) sem exposição prévia	MenACWY-TT (IC de 95%) sem exposição prévia	MenQuadfi (IC de 95%) Combinado (sem exposição prévia + pessoas previamente vacinadas com MenC)	MenACWY-TT (IC de 95%) Combinado (sem exposição prévia + pessoas previamente vacinadas com MenC)
A	N = 293	N = 295	N = 490	N = 393-394
% ≥ 1:8 (Seroproteção)**	90,8 (86,9; 93,8)	89,5 (85,4; 92,7)	90,4 (87,4; 92,9)	91,6 (88,4; 94,2)
% Seroresposta	76,8 (71,5; 81,5)	72,5 (67,1; 77,6)	76,5 (72,5; 80,2)	77,1 (72,6; 81,2)
hSBA GMT	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
% ≥ 1:8 (Seroproteção)**	99,3 (97,6; 99,9)	81,4 (76,4; 85,6)	99,2 (97,9; 99,8)	85,5 (81,7; 88,9)
% Seroresposta	98,3 (96,1; 99,4)	71,5 (66,0; 76,6)	97,1 (95,2; 98,4)	77,4 (72,9; 81,4)
hSBA GMT	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
% ≥ 1:8 (Seroproteção)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84,0 (80,0; 87,5)
% Seroresposta	67,6 (61,9; 72,9)	66,6 (60,9; 71,9)	70,8 (66,5; 74,8)	68,4 (63,6; 73,0)
hSBA GMT	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
% ≥ 1:8 (Seroproteção)**	93,2 (89,7; 95,8)	91,6 (87,8; 94,5)	94,3 (91,8; 96,2)	91,6 (88,5; 94,2)
% Seroresposta	81,9 (77,0; 86,1)	79,1 (74,0; 83,5)	84,8 (81,3; 87,9)	78,9 (74,6; 82,9)
hSBA GMT	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 do ensaio clínico NCT02955797

N: número de participantes no conjunto de análise por protocolo com resultados serológicos válidos. O número de participantes varia em função dos pontos temporais e do serogrupo.
IC de 95% da proporção isolada calculada a partir do método binomial exato.
** Critério de não-inferioridade cumprido

Resposta em crianças pequenas previamente vacinadas com vacinas conjugadas MenC no seu primeiro ano de vida

A maioria das crianças pequenas (12 a 23 meses de idade) vacinadas com a vacina monovalente meningocócica C conjugada no estudo MET51 (NCT02955797) tinha títulos hSBA $\geq 1:8$ no grupo MenQuadfi (N = 198) ($\geq 86,7\%$) e no grupo MenACWY-TT (N = 99) ($\geq 85,7\%$) no D30 após receber MenQuadfi ou MenACWY-TT. Estas crianças pequenas tinham recebido durante a sua infância as vacinas MenC-TT ou MenC-CRM. As taxas de seroproteção após a vacinação foram comparáveis entre MenQuadfi e MenACWY-TT para todos os serogrupos independentemente do seu estatuto de vacinação prévio.

Em crianças pequenas previamente vacinadas com MenC-CRM, os GMTs para o serogrupo A (95%) foram menores no grupo MenQuadfi (N = 49) do que no grupo MenACWY-TT (N = 25) [12,0, IC 95%: 8,23; 17,5] vs 42,2 (IC 95%: 25,9; 68,8). Após a administração de MenQuadfi ou MenACWY-TT, as taxas de seroproteção em crianças pequenas com vacinação primária com MenC-CRM foram de 68,8% (IC 95%: 53,7; 81,3) vs 96,0% (IC 95%: 79,6; 99,9) para o serogrupo A; 95,7% (IC 95%: 85,5; 99,5) vs. 92,0% (IC 95%: 74,0; 99,0) para o serogrupo C; 68,1% (IC 95%: 52,9; 80,9) vs 79,2% (IC 95%: 57,8; 93,2) para o serogrupo W e 95,8% (IC 95%: 85,7; 99,5) vs 80,0% (IC 95%: 59,3; 93,2) para o serogrupo Y, respetivamente. A relevância clínica destes resultados é desconhecida. Este aspeto pode ser considerado para indivíduos com alto risco de infeção por MenA que receberam a vacina MenC-CRM no primeiro ano de vida.

MET57 (NCT03205371) foi realizado em crianças pequenas sem exposição prévia para a vacina meningocócica entre os 12 e os 23 meses de idade, para avaliar a imunogenicidade da administração concomitante de MenQuadfi com vacinas pediátricas (VASPR, DTPa-Hib-VIP-VHB ou PCV-13). No geral, as taxas de seroproteção hSBA pós-vacinação nos participantes que receberam MenQuadfi foram elevadas para todos os serogrupos (entre 88,9% e 100%). As taxas de resposta sorológica e de seroproteção para o serogrupo A foram comparáveis quando MenQuadfi foi coadministrado com PCV-13 e sozinho (56,1%, [IC 95%: 48,9; 63,2] e 83,7% [IC 95%: 77,7; 88,6] vs 71,9% [95% IC: 61,8; 80,6] e 90,6% [IC 95%: 82,9; 95,6]). Foram observadas diferenças nos hSBA GMTs para o serogrupo A quando MenQuadfi foi coadministrado com PCV-13 (N = 196) em comparação com MenQuadfi administrado sozinho (N = 96) (24,6 [IC 95%: 20,2; 30,1] e 49,0 (95% CI: 36,8; 65,3). A relevância clínica desses resultados é desconhecida, mas esta observação pode ser levada em consideração para indivíduos com alto risco de infeção por MenA e, consequentemente, as vacinações com MenQuadfi e PCV-13 podem ser realizadas separadamente.

O estudo MEQ00065 (NCT03890367) foi realizado em crianças pequenas sem exposição prévia para a vacina meningocócica entre os 12 e os 23 meses de idade, para avaliar a imunogenicidade para o serogrupo C, utilizando ensaios hSBA e rSBA, após administração de uma dose única de MenQuadfi, comparada com MenACWY-TT ou com MenC-TT.

A superioridade de MenQuadfi foi demonstrada em comparação com a vacina MenACWY-TT, relativamente à taxa de seroproteção hSBA e aos rSBA GMTs, para o meningococo do serogrupo C. Foi demonstrada não-inferioridade em relação à taxa de seroproteção rSBA, para o meningococo do serogrupo C.

A superioridade de MenQuadfi foi também demonstrada em comparação com a vacina MenC-TT relativamente aos rSBA e hSBA GMTs, para o meningococo do serogrupo C, e a não-inferioridade foi

demonstrada relativamente às taxas de seroproteção rSBA e hSBA, para o meningococo do serogrupo C (ver Tabela 5).

Tabela 5: Comparação da resposta de anticorpos bactericidas hSBA e rSBA para o serogrupo C com as vacinas MenQuadfi, MenACWY-TT e MenC-TT 30 dias após a vacinação de crianças pequenas dos 12 aos 23 meses de idade, sem exposição prévia a vacinação meningocócica, (estudo MEQ00065*)

Parâmetros de avaliação	MenQuadfi (95% IC)	MenACWY-TT (95% IC)	MenC-TT (95% IC)	MenQuadfi (95% IC)	MenACWY-TT (95% IC)	MenC-TT (95% IC)
	hSBA			rSBA		
	N = 214	N = 211	N = 216	N = 213	N = 210	N = 215
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	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)
% Seroresposta	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 ^s (450; 591)	31,6 (26,5; 37,6)	227 (198; 260)	2143 [¥] (1870; 2456)	315 (252; 395)	1624 (1425; 1850)

* Identificador do ensaio clínico NCT03890367

superioridade de MenQuadfi *versus* MenACWY-TT demonstrada (taxas de seroproteção hSBA)

§ não-inferioridade de MenQuadfi *versus* MenC-TT demonstrada (taxas de seroproteção hSBA)

\$ superioridade de MenQuadfi *versus* MenACWY-TT e MenC-TT demonstrada (hSBA GMTs)

¶ não-inferioridade de MenQuadfi *versus* MenACWY-TT e MenC-TT demonstrada (taxas de seroproteção rSBA)

¥ superioridade de MenQuadfi *versus* MenACWY-TT e MenC-TT demonstrada (rSBA GMTs)

N: número de participantes no conjunto de análise por protocolo com resultados serológicos válidos

95% IC de uma porção isolada calculada a partir do método binomial exato

Imunogenicidade em crianças dos 2 aos 9 anos de idade

A imunogenicidade dos crianças dos 2 aos 9 anos de idade foi avaliada no estudo MET35 (NCT03077438) (estratificado por idades entre os 2 e os 5 anos e entre os 6 e os 9 anos) comparando as respostas serológicas após a administração de MenQuadfi ou MenACWY-CRM.

Em geral, para crianças dos 2 aos 9 anos de idade, a não inferioridade imunológica, baseada na resposta serológica hSBA, foi demonstrada para MenQuadfi em comparação com MenACWY-CRM para os 4 serogrupos.

Tabela 6: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas a MenQuadfi e MenACWY 30 dias após a vacinação com vacina meningocócica em crianças sem exposição prévia de 2 a 5 anos e de 6 a 9 anos de idade (Estudo MET35*)

Parâmetro de avaliação por serogrupo	2-5 anos de idade		6-9 anos de idade	
	MenQuadfi (IC de 95%)	MenACWY-CRM (IC de 95%)	MenQuadfi (IC de 95%)	MenACWY-CRM (IC de 95%)
A	N = 227-228	N = 221	N = 228	N = 237
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	84,6 (79,3; 89,1)	76,5 (70,3; 81,9)	88,2 (83,2; 92,0)	81,9 (76,3; 86,5)
% Seroresposta	52,4 (45,7; 59,1)	44,8 (38,1; 51,6)	58,3 (51,6; 64,8)	50,6 (44,1; 57,2)
hSBA GMT	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 (Seroproteção)	97,4 (94,4; 99,0)	64,6 (57,9; 70,8)	98,3 (95,6; 99,5)	69,5 (63,2; 75,3)
% Seroresposta	94,3 (90,5; 96,9)	43,2 (36,6; 50,0)	96,1 (92,7; 98,2)	52,1 (45,5; 58,6)
hSBA GMT	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 (Seroproteção)	90,8 (86,3; 94,2)	80,6 (74,8; 85,6)	98,7 (96,2; 99,7)	91,6 (87,3; 94,8)
% Seroresposta	73,8 (67,6; 79,4)	61,3 (54,5; 67,7)	83,8 (78,4; 88,4)	66,7 (60,3; 72,6)
hSBA GMT	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 (Seroproteção)	97,8 (95,0; 99,3)	86,9 (81,8; 91,1)	99,1 (96,9; 99,9)	94,5 (90,8; 97,0)
% Seroresposta	88,2 (83,3; 92,1)	77,0 (70,9; 82,4)	94,8 (91,0; 97,3)	81,4 (75,9; 86,2)
hSBA GMT	49,8 (43,0; 57,6)	36,1 (29,2; 44,7)	95,1 (80,2; 113)	51,8 (42,5; 63,2)

* Identificador do ensaio clínico NCT03077438

N: número de participantes no conjunto de análise por protocolo com resultados serológicos válidos. O número de participantes varia em função dos pontos temporais e do serogrupo.

IC de 95% da proporção isolada calculada a partir do método binomial exato.

Imunogenicidade em crianças e adolescentes entre 10 e 17 anos de idade

O MET50 (NCT02199691) foi realizado em participantes sem exposição prévia para vacina meningocócica e avaliou as respostas imunológicas após administração de MenQuadfi sozinho; MenACWY-CRM sozinho; MenQuadfi coadministrado com DTPa e 4vHPV; ou com DTPa e 4vHPV sozinho.

O MET43 (NCT02842853) foi realizado para avaliar a imunogenicidade de MenQuadfi em comparação com MenACWY-DT em crianças e adolescentes (dos 10 aos 17 anos de idade).

Tabela 7: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas a MenQuadfi e MenACWY-CRM ou MenACWY-DT 30 dias após a vacinação em participantes sem vacina meningocócica dos 10 aos 17 anos de idade (estudo MET50* e MET43*)

	MET50		MET43	
Parâmetro de avaliação por serogrupo	MenQuadfi	MenACWY-CRM	MenQuadfi	MenACWY-DT
A	N = 463	N = 464	N = 1 097	N = 300
% $\geq$ 1:8 (Seroproteção)	93,5 (90,9; 95,6)	82,8 (79,0; 86,1)	96,2 (94,9; 97,2)	89,0 (84,9; 92,3)
% Seroresposta ^{**#}	75,6 (71,4; 79,4)	66,4 (61,9; 70,7)	74,0 (71,3; 76,6)	55,3 (49,5; 61,0)
hSBA GMT	44,1 (39,2; 49,6)	35,2 (30,3; 41,0)	78 (71,4; 85,2)	44,2 (36,4; 53,7)
C	N = 462	N = 463	N = 1 097-1 098	N = 300
% $\geq$ 1:8 (Seroproteção)	98,5 (96,9; 99,4)	76,0 (71,9; 79,8)	98,5 (97,5; 99, 1)	74,7 (69,3; 79,5)
% Seroresposta ^{**#}	97,2 (95,2; 98,5)	72, 6 (68,3; 76,6)	95,6 (94,2; 96,8)	53,3 (47,5; 59,1)
hSBA GMT	387 (329; 456)	51,4 (41,2; 64,2)	504 (456; 558)	44,1 (33,7; 57,8)
W	N = 463	N = 464	N = 1,097	N = 300
% $\geq$ 1:8 (Seroproteção)	99,1 (97,8; 99,8)	90,7 (87,7; 93,2)	98,3 (97,3; 99,0)	93,7 (90,3; 96,1)
% Seroresposta ^{**#}	86,2 (82,7; 89,2)	66,6 (62,1; 70,9)	84,5 (82,2; 86,6)	72,0 (66,6; 77,0)
hSBA GMT	86,9 (77,8; 97,0)	36,0 (31,5; 41,0)	97,2 (88,3; 107)	59,2 (49,1; 71,3)
Y	N = 463	N = 464	N = 1,097	N = 300
% $\geq$ 1:8 (Seroproteção)	97,2 (95,2; 98,5)	83,2 (79,5; 86,5)	99,1 (98,3; 99,6)	94,3 (91,1; 96,7)
% Seroresposta ^{**#}	97,0 (95,0; 98,3)	80,8 (76,9; 84,3)	95,6 (94,2; 96,8)	85,7 (81,2; 89,4)
hSBA GMT	75,7 (66,2; 86,5)	27,6 (23,8; 32,1)	208 (189; 228)	80,3 (65,6; 98,2)

* Identificador de ensaios clínicos NCT02199691 (MET50) e NCT02842853 (MET43)

N: número de participantes no conjunto de análise por protocolo com resultados serológicos válidos.

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

** Títulos de hSBA pós-vacinação $\geq$ 1:8 para participantes com títulos de hSBA pré-vacinação < 1:8, ou pelo menos um aumento de 4 vezes nos títulos de hSBA entre pré- e pós-vacinação para participantes com títulos de hSBA pré-vacinação $\geq$ 1:8

Critério de não inferioridade cumprido.

O estudo MEQ00071 (NCT04490018) foi realizado em crianças e adolescentes que nunca tinham sido vacinados contra o meningococo ou que tinham recebido a vacina MenC como imunização primária (antes dos dois anos de idade) para avaliar a resposta imunitária a MenQuadfi isoladamente, MenACWYTT isoladamente ou MenQuadfi coadministrada com Tdap-IPV e 9vHPV.

Tabela 8: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas com MenQuadfi e MenACWY-TT 30 dias após a vacinação com vacina meningocócica e com tratamento prévio com MenC em crianças e adolescentes dos 10 aos 17 anos de idade (estudo MEQ00071*)

Parâmetro de avaliação por serogrupo	MenQuadfi (95% IC)	MenACWY-TT (95% IC)
A	N = 158-159	N = 159-160
% $\geq 1:8$ (Seroproteção)**	97,5 (93,7; 99,3)	92,5 (87,3; 96,1)
% Seroresposta	88,0 (81,9; 92,6)	75,5 (68,0; 81,9)
hSBA GMT	78,2 (64,6; 94,7)	56,0 (44,0; 71,2)
C	N = 158-159	N = 160-161
% $\geq 1:8$ (Seroproteção)**	100 (97,7; 100)	95,0 (90,4; 97,8)
% Seroresposta	99,4 (96,5; 100)	88,8 (82,8; 93,2)
hSBA GMT	2294 (1675; 3142)	619 (411; 931)
W	N = 159	N = 159
% $\geq 1:8$ (Seroproteção)**	100 (97,7; 100)	98,8 (95,6; 99,8)
% Seroresposta	93,1 (88,0; 96,5)	81,4 (74,5; 87,1)
hSBA GMT	134 (109; 164)	64,6 (52,5; 79,4)
Y	N = 158	N = 160
% $\geq 1:8$ (Seroproteção)**	99,4 (96,5; 100)	98,1 (94,6; 99,6)
% Seroresposta	98,7 (95,5; 99,8)	88,1 (82,1; 92,7)
hSBA GMT	169 (141; 202)	84,8 (68,3; 105)

* Identificador do ensaio clínico NCT04490018

N: número de participantes no conjunto de análise por protocolo com resultados serológicos válidos. O número de participantes varia dependendo dos pontos temporais e do serogrupo.

IC de 95% da proporção isolada calculada a partir do método binomial exato.

** Critério de não-inferioridade cumprido.

Numa análise exploratória num subconjunto não aleatório de participantes (N = 60), as taxas de resposta imunitária e de proteção foram medidas 6 e 30 dias após a coadministração de MenQuadfi com Tdap-IPV e 9vHPV. A proporção de participantes com seroproteção para o serogrupo A não aumentou no prazo de 6

dias, enquanto a maioria dos participantes tinha seroproteção contra os serogrupos C, W e Y (> 94%). Após 30 dias, as taxas de proteção neste subconjunto foram comparáveis à população total do ensaio relatada na tabela 8.

Resposta em participantes de acordo com o estado de vacinação MenC

A seroresposta pós-vacinação e os TMG de soro em comparação com o serogrupo C foram mais elevados em participantes sem tratamento anterior com vacinas meningocócicas que receberam MenQuadfi do que naqueles que receberam MenACWY-TT, com as taxas de seroproteção também a aumentarem. Não foram observadas diferenças na resposta de anticorpos em participantes com preparação para MenC entre grupos.

Imunogenicidade em adultos dos 18 aos 55 anos de idade

MET43 (NCT02842853) também avaliou a imunogenicidade do MenQuadfi em comparação com MenACWY-DT em adultos dos 18 aos 55 anos de idade.

Tabela 9: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas a MenQuadfi e MenACWY-DT 30 dias após a vacinação com vacina meningocócica em adultos sem exposição prévia dos 18 aos 55 anos de idade (Estudo MET43*)

Parâmetro de avaliação por serogrupo	MenQuadfi (IC de 95%)		MenACWY-DT (IC de 95%)	
A	N = 1406-1408		N = 293	
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	93,5	(92,1; 94,8)	88,1	(83,8; 91,5)
% Seroresposta**	73,5	(71,2; 75,8)	53,9	(48,0; 59,7)
hSBA GMT	106	(97,2; 117)	52,3	(42,8; 63,9)
C	N = 1406-1408		N = 293	
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	93,5	(92,0; 94,7)	77,8	(72,6; 82,4)
% Seroresposta**	83,4	(81,4; 85,3)	42,3	(36,6; 48,2)
hSBA GMT	234	(210; 261)	37,5	(29,0; 48,5)
W	N = 1408-1410		N = 293	
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)
% Seroresposta**	77,0	(74,7; 79,2)	50,2	(44,3; 56,0)
hSBA GMT	75,6	(68,7; 83,2)	33,2	(26,3; 42,0)
Y	N = 1408-1410		N = 293	
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	98,6	(97,8; 99,1)	81,2	(76,3; 85,5)
% Seroresposta**	88,1	(86,3; 89,8)	60,8	(54,9; 66,4)
hSBA GMT	219	(200; 239)	54,6	(42,3; 70,5)

* Identificador de ensaio clínico NCT02842853

N: número de participantes no conjunto de análise por protocolo com resultados serológicos válidos. O número de participantes varia em função dos pontos temporais e do serogrupo.

IC de 95% da proporção isolada calculada a partir do método binomial exato.

** Critério de não-inferioridade cumprido.

Imunogenicidade em adultos com 56 anos de idade ou mais

A imunogenicidade em adultos ≥ 56 anos de idade (média 67,1 anos, intervalo 56,0-97,2 anos) foi avaliada no estudo MET49 (NCT02842866) comparando a imunogenicidade de MenQuadfi com a vacina de polissacarídeo MenACWY.

Tabela 10: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas nas vacinas meningocócicas com polissacarídeo MenQuadfi e MenACWY em adultos sem exposição prévia com 56 anos de idade ou mais 30 dias após a vacinação (Estudo MET49*)

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

* Identificador do ensaio clínico NCT02842866

N: número de participantes no conjunto de análise por protocolo com resultados serológicos válidos.

IC de 95% da proporção isolada calculada a partir do método binomial exato.

** Critério de não-inferioridade cumprido.

Persistência da resposta imunológica e resposta do reforço com MenQuadfi em crianças dos 4 aos 5 anos de idade

O estudo MET62 (NCT03476135) avaliou a persistência de anticorpos de uma primeira dose, a imunogenicidade e a segurança de uma dose de reforço de MenQuadfi em crianças entre os 4 e os 5 anos de idade. Estas crianças foram previamente vacinadas com uma dose única de MenQuadfi ou MenACWY-TT 3 anos antes, como parte do estudo de fase II MET54, quando tinham entre 12 e 23 meses de idade. A persistência de anticorpos antes da dose de reforço com MenQuadfi e a resposta imunológica de reforço foram avaliadas de acordo com a vacina (MenQuadfi ou MenACWY-TT) que as crianças receberam 3 anos antes (ver tabela 11).

Para todos os grupos serológicos os GMTs 3 anos após a dose primária (D0 pré-reforço) foram superiores aos dos GMTs pré-primários, indicativos de uma resposta imunológica persistente a longo prazo.

Tabela 11: Comparação entre a resposta bactericida de anticorpos 30 dias após uma vacinação de reforço e a persistência em crianças (dos 4 aos 5 anos de idade) primo-vacinadas com MenQuadfi ou MenACWY-TT 3 anos antes no estudo MET54* - (Estudo MET62)**

Parâmetro de avaliação por serogrupo	Reforço de MenQuadfi em crianças primo-vacinadas com MenQuadfi (IC de 95%)			Reforço de MenQuadfi em crianças primo-vacinadas com MenACWY-TT (IC de 95%)			Reforço de MenQuadfi em crianças primo-vacinadas com MenQuadfi + crianças primo-vacinadas com MenACWY-TT (IC de 95%)		
	Persistência [#] N = 42		Reforço ^S N = 40	Persistência [#] N = 49		Reforço ^S N = 44	Persistência [#] N = 91		Reforço ^S N = 84
	D30 Após a primeira dose	3A após a dose primária (D0-Pré-dose de reforço)		D30 Após a primeira dose	3A após a dose primária (D0- Pré-dose de reforço)		D30 Após a primeira dose	3A após a dose primária (D0- Pré-dose de reforço)	
A									
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	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)
% Seroresposta	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	95,5 (84,5; 99,4)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA GMT	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 (Seroproteção)	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)
% Seroresposta	-	-	95,0 (83,1; 99,4)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA GMT	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 (Seroproteção)	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)
% Seroresposta	-	-	97,5 (86,8; 99,9)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	98,8 (93,5; 100)
hSBA GMT	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 (Seroproteção)	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)
% Seroresposta	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	100 (95,7; 100)
hSBA GMT	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 do ensaio clínico MET54 – NCT03205358. O ensaio foi conduzido em crianças pequenas entre os 12-23 meses de idade.

** Identificador do ensaio clínico MET62 – NCT03476135

\$ N calculado usando a análise por protocolo definido (APPD) com resultados serológicos válidos; dose reforço= D30 MET62.

N calculado usando a análise completa definida por persistência (ACDP) com resultados serológicos válidos; D30 após primeira dose = D30 MET54, 3A após a dose primária (D0 dose pré-reforço) = D0 MET62.

Seroresposta à vacina: O título é < 1:8 na linha basal com título pós vacinação ≥ 1:16 ou o título é ≥ 1:8 na linha basal com um aumento ≥ 4-vezes após vacinação.

IC de 95% de uma porção isolada calculada a partir do método binomial exato.

Persistência da resposta imunitária e resposta de reforço MenQuadfi em crianças dos 6 aos 7 anos de idade

MEQ00073 (NCT04936685) avaliou a persistência de anticorpos de uma dose primária, imunogenicidade e segurança de uma dose de reforço de MenQuadfi em crianças dos 6 aos 7 anos de idade que tinham recebido anteriormente uma dose primária de MenQuadfi 5 anos antes como parte do estudo MET51 quando tinham entre 12 a 23 meses de idade (ver Tabela 12).

Para todos os serogrupos, os TMG 5A pós-primários (pré-reforço) foram superiores aos TMG pré-primários, indicativos de persistência da resposta imunitária.

Tabela 12: Comparação da resposta bactericida de anticorpos 30 dias após a vacinação de reforço com MenQuadfi e persistência em crianças (6 a 7 anos) primo-vacinadas com MenQuadfi 5 anos antes no estudo MET51* – (estudo MEQ00073)**

	Reforço de MenQuadfi em crianças primo-vacinadas com MenQuadfi (IC de 95%)		
	Persistência[#]		Reforço^s N = 88
Parâmetro de avaliação por serogrupo	D30 – após primeira dose N = 208	5A após primeira dose (D0 – pré dose de reforço) N = 208	
A			
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	90,4 (85,5; 94,0)	76,0 (69,6; 81,6)	98,9 (93,8; 100)
% Seroresposta	-	-	93,2 (85,7; 97,5)
hSBA GMT	28,9 (24,5; 34,0)	14,5 (12,0; 17,5)	1143 (820; 1594)
C			
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	99,5 (97,4; 100)	85,1 (79,5; 89,6)	97,7 (92,0; 99,7)
% Seroresposta	-	-	97,7 (92,0; 99,7)
hSBA GMT	1315 (1002; 1724)	37,6 (29,8; 47,4)	8933 (6252; 12764)
W			
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	83,7 (77,9; 88,4)	84,6 (79,0; 89,2)	100 (95,9; 100)
% Seroresposta	-	-	98,9 (93,8; 100)
hSBA GMT	25,7 (21,3; 31,0)	30,7 (24,9; 37,9)	8656 (6393; 11721)
Y			
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	92,3 (87,8; 95,5)	68,8 (62,0; 75,0)	100 (95,9; 100)
% Seroresposta	-	-	98,9 (93,8; 100)
hSBA GMT	41,6 (35,0; 49,6)	12,7 (10,5; 15,4)	3727 (2908; 4776)

*Identificador do ensaio clínico MET51 – NCT02955797. O ensaio foi realizado em crianças pequenas de 12 a 23 meses de idade.

**Identificador do ensaio clínico MEQ00073 – NCT04936685

#N calculado utilizando o conjunto de análise completo para persistência (FASP) com resultados serológicos válidos; D30 pós-dose primária = D30 MET51, 5Y Após a primeira dose (D0 pré-dose de reforço) = D0 MEQ00073.

\$N calculado utilizando o conjunto de análise por protocolo (PPAS1) com resultados serológicos válidos; Reforço = D30 MEQ00073 5 anos após a vacinação primária no MET51.

Seroresposta da vacina: o título é <1:8 na situação basal com o título pós-vacinação ≥ 1:16 ou o título é ≥ 1:8 na situação basal com um aumento ≥ 4 vezes na pós-vacinação.

IC de 95% da proporção isolada calculada a partir do método binomial exato.

Resposta em participantes de acordo com o estado de vacinação MenC antes da primo-vacinação com MenQuadfi no MET51

As respostas de anticorpos contra o serogrupo C após a administração de uma dose de reforço de MenQuadfi foram comparáveis independentemente do estado de vacinação MenC durante o seu primeiro ano de vida antes de vacinar com MenQuadfi 5 anos antes no MET51.

Persistência da resposta imunológica e resposta do reforço com MenQuadfi em adolescentes e adultos dos 13 aos 26 anos de idade

O estudo MET59 (NCT04084769) avaliou a persistência de anticorpos de uma primeira dose, a imunogenicidade e a segurança de uma dose de reforço com MenQuadfi em adolescentes e adultos dos 13 aos 26 anos de idade, que tinham recebido previamente uma dose única de MenQuadfi no estudo MET50 ou MET43 ou MenACWY-CRM no estudo MET50 ou fora dos ensaios clínicos 3-6 anos antes. A

persistência de anticorpos antes da dose de reforço com MenQuadfi e a resposta imunológica de reforço foram avaliadas de acordo com a vacina (MenQuadfi ou MenACWY-CRM) que os participantes receberam 3-6 anos antes (ver tabela 13).

Para todos os grupos serológicos os 3 – 6 anos após dose primária (D0 pré-reforço) foram superiores aos GMTs pré-primários, indicativos de uma resposta imunológica persistente a longo prazo.

Tabela 13: Comparação entre a resposta bactericida de anticorpos 6 e 30 dias após uma vacinação de reforço, e a persistência em adolescentes e adultos (dos 13 aos 26 anos de idade) primo-vacinadas com MenQuadfi ou MenACWY-CRM 3-6 anos antes no estudo MET50*, MET43 ou fora dos ensaios da Sanofi Pasteur - (Estudo MET59***)**

Parâmetro de avaliação por serogrupo	Reforço de MenQuadfi em primo-vacinados com MenQuadfi (IC de 95%)				Reforço de MenQuadfi em primo-vacinados com MenACWY-CRM (IC de 95%)			
	Persistência [^]		Reforço ^s		Persistência [^]		Reforço ^s	
	D30 Após a primeir a dose N = 376	3-6A pós dose primári a (D0- Pré-dose de reforço) N = 379-380	D06 – Após a dose de reforço N = 46	D30 – Após a dose de reforço N = 174	D30 Após a primeir a dose N = 132-133	3-6A pós dose primári a (D0- Pré-dose de reforço) N = 140)	D06- Após a dose de reforço N = 45	D30 – Após a dose de reforço N = 176
A								
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	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)
% Seroresposta	-	-	82,6 (68,6; 92,2)	94,8 (90,4; 97,6)	-	-	77,8 (62,9; 88,8)	93,2 (88,4; 96,4)
hSBA GMT	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 (Seroproteção)	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)
% Seroresposta	-	-	89,1 (76,4; 96,4)	97,1 (93,4; 99,1)	-	-	93,3 (81,7; 98,6)	98,9 (96,0; 99,9)
hSBA GMT	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 (Seroproteção)	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)
% Seroresposta	-	-	97,8 (88,5; 99,9)	97,7 (94,2; 99,4)	-	-	88,9 (75,9; 96,3)	98,9 (96,0; 99,9)

hSBA GMT	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 (Seroproteção)	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)
% Seroresposta	-	-	95,7 (85,2; 99,5)	98,9 (95,9; 99,9)	-	-	91,1 (78,8; 97,5)	100 (97,9; 100)
hSBA GMT	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 – O estudo foi realizado em adolescentes (10-17 anos de idade).

**MET43 – O estudo foi realizado em crianças, adolescentes e adultos (10-55 anos de idade)

***MET59 – NCT04084769

\$ N calculado utilizando por conjunto de análise de protocolo (PPAS 1 e 2) com resultados serológicos válidos; dose reforço= D06 ou D30 MET59.

^ N calculado utilizando o conjunto completo de análise para persistência (FASP) com resultados serológicos válidos. O número de participantes varia em função dos pontos temporais e serogrupo; dose pós-primária = D30 MET50 ou MET43, 3-6A após dose primária (dose pré-reforço) = D0 MET59.

Seroresposta à vacina: O título é < 1:8 na linha basal com título pós vacinação ≥ 1:16 ou o título é ≥ 1:8 na linha basal com um aumento ≥ 4-vezes após vacinação.

IC de 95% de uma porção isolada calculada a partir do método binomial exato.

Persistência da resposta imunológica e resposta do reforço com MenQuadfi em adultos com 59 anos ou mais de idade

MEQ00066 (NCT04142242) avaliou a persistência de anticorpos de uma primeira dose, a imunogenicidade e a segurança de uma dose de reforço com MenQuadfi em adultos ≥59 anos de idade que tinham recebido previamente uma dose única de MenQuadfi ou MenACWY-PS ≥3 anos antes no estudo MET49 ou MET44.

3 anos de persistência

A persistência de anticorpos antes da dose de reforço com MenQuadfi e a resposta imunológica de reforço foram avaliadas de acordo com a vacina (MenQuadfi ou MenACWY-PS) que os adultos receberam 3 anos antes em MET49 (Tabela 14).

Para ambos os grupos primo-vacinados, os GMTs 3 anos (3A) após dose primária (pré-reforço) foram superiores aos GMTs pré-primários para os serogrupos C, W e Y (indicativos da persistência a longo prazo da resposta imunológica para estes serogrupos) e foram comparáveis para o serogrupo A.

Tabela 14: Comparação entre a resposta bactericida de anticorpos 6 e 30 dias após uma vacinação de reforço, e a persistência em adultos (≥59 anos de idade) primo-vacinadas com MenQuadfi ou MenACWY-PS 3 anos antes no estudo MET49* - (Estudo MEQ00066#)

Parâmetro de avaliação por serogrupo	Reforço de MenQuadfi em primo-vacinados com MenQuadfi (IC de 95%)				Reforço de MenQuadfi em primo-vacinados com MenACWY-PS (IC de 95%)			
	Persistência [^]		Reforço ^{\$}		Persistência [^]		Reforço ^{\$}	
	D30 Após a	3A após dose primári	D06 – Após a	D30 – Após a	D30 Após a	3A após dose primári	D06- Após a	D30 – Após a

	primeir a dose N = 214	a (D0- Pré- dose de reforço) N = 214	dose de reforço N = 58	dose de reforço N = 145	primeir a dose N = 169	a (D0- Pré- dose de reforço) N = 169	dose de reforço N = 62	dose de reforço N = 130
A								
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	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)
% Seroresposta	-	-	36,2 (24,0; 49,9)	79,3 (71,8; 85,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	60,8 (51,8; 69,2)
hSBA GMT	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 (Seroproteção)	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)
% Seroresposta	-	-	77,6 (64,7; 87,5)	93,1 (87,7; 96,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	55,0 (46,0; 63,8)
hSBA GMT	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 (Seroproteção)	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)
% Seroresposta	-	-	70,7 (57,3; 81,9)	90,3 (84,3; 94,6)	-	-	6,5 (1,8; 15,7)	49,2 (40,4; 58,1)
hSBA GMT	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 (Seroproteção)	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)
% Seroresposta	-	-	72,4 (59,1; 83,3)	92,4 (86,8; 96,2)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	49,2 (40,4; 58,1)
hSBA GMT	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 do ensaio clínico: NCT02842866

Identificador do ensaio clínico: NCT04142242

^ N calculado usando o conjunto completo de análise para persistência (FASP) com resultados serológicos válidos; após primeira dose = D30 de MET49, 3A após dose primária (dose pré-reforço) = D0 MEQ00066.

\$ N calculado usando por análise de protocolo os conjuntos 2 e 1 (PPAS2 e PPAS1) com resultados serológicos válidos.; após a dose de reforço = D06 ou D30 MEQ00066.

Seroresposta à vacina: O título é < 1:8 na linha basal com título pós vacinação ≥ 1:16 ou o título é ≥ 1:8 na linha basal com um aumento ≥ 4-vezes após vacinação.

IC de 95% de uma porção isolada calculada a partir do método binomial exato.

5 anos de persistência

Um subconjunto de adultos (N = 52) que foram avaliados quanto à persistência de anticorpos aos 3 anos e não receberam a dose de reforço foi reavaliado quanto à persistência de anticorpos aos 5 anos, altura em que receberam uma dose de reforço de MenQuadfi. Em participantes vacinados com MenQuadfi, os hSBA GMT para os serogrupos C, W e Y 5Y após a primeira dose apresentaram uma tendência superior aos GMT de pré-escorvamento (e foram comparáveis para o serogrupo A). Após a dose de reforço de MenQuadfi, as taxas de seroproteção foram de 100% para os serogrupos A, C e Y, e de 95,0% para o serogrupo W em participantes primo-vacinados com MenQuadfi e de 87,5%, 62,5%, 87,5% e 68,8% para os serogrupos A, C, W e Y, respetivamente, para aqueles participantes com MenACWY-PS. Além disso, os hSBA GMT foram mais elevados e as taxas de seroresposta foram mais elevadas ou apresentaram uma tendência mais elevada para todos os serogrupos em participantes primo-vacinados com MenQuadfi em comparação com os primo-vacinados com MenACWY-PS.

6-7 anos de persistência

A persistência de anticorpos 6 a 7 anos após a vacinação primária de adultos no estudo MET44 com MenQuadfi ou MenACWY-PS foi avaliada (Tabela 15).

As GMTs 6 – 7A após dose de primária foram superiores às da dose pré-primária para os serogrupos C, W e Y em adultos primo-vacinados com MenQuadfi, indicativos da persistência a longo prazo da resposta imunológica para estes serogrupos, e foram comparáveis para o serogrupo A.

Tabela 15: Comparação da persistência de anticorpos bactericidas em adultos (≥59 anos) primo-vacinados com MenQuadfi ou MenACWY-PS 6-7 anos antes no estudo MET44[^] - (estudo MEQ00066#)

	Primo-vacinados com MenQuadfi (IC de 95%)		Primo-vacinados com MenACWY-PS (IC de 95%)	
Parâmetro de avaliação por serogrupo	D30 - Após a primeira dose\$ N = 59	6 – 7A após dose primária# N = 59	D30 - Após a primeira dose\$ N = 26	6 – 7A após dose primária# N = 26
A				
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	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 (Seroproteção)	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 (Seroproteção)	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 (Seroproteção)	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 do ensaio clínico: NCT01732627

Identificador do ensaio clínico: NCT04142242

N: número de participantes em conjunto de análise completa para persistência (FASP) com resultados serológicos válidos.

\$ Após a primeira dose = D30 de MET44

6 – 7A após dose primária= D0 de MEQ00066

IC de 95% de uma porção isolada calculada a partir do método binomial exato.

Resposta de reforço em adolescentes e adultos com pelo menos 15 anos de idade primo-vacinados com outras vacinas MenACWY

MET56 (NCT02752906) comparou a imunogenicidade de uma dose de reforço de MenQuadfi com uma dose de reforço de MenACWY-DT em participantes com pelo menos 15 anos de idade e previamente vacinados com vacina meningocócica conjugada quadrivalente (MCV4; MenACWY-CRM (11,3% participantes) ou MenACWY-DT (86,3% participantes)) 4 a 10 anos antes.

Na avaliação basal, a seroproteção hSBA e GMT eram semelhantes para os serogrupos A, C, W, e Y.

Tabela 16: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas com MenQuadfi e MenACWY-DT 30 dias após a dose de reforço em participantes com pelo menos 15 anos de idade primo-vacinados com MenACWY-CRM ou MenACWY-DT 4 a 10 anos antes (Estudo MET56*)

Parâmetro de avaliação por serogrupo	MenQuadfi (IC de 95%)		MenACWY-DT (IC de 95%)	
A	N = 384		N = 389	
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	100,0	(99,0; 100,0)	99,0	(97,4; 99,7)
% Seroresposta**	92,2	(89,0; 94,7)	87,1	(83,4; 90,3)
hSBA GMT	497	(436; 568)	296	(256; 343)
C	N = 384		N = 389	
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	99,5	(98,1; 99,9)	99,0	(97,4; 99,7)
% Seroresposta**	97,1	(94,9; 98,6)	91,8	(88,6; 94,3)
hSBA GMT	2618	(2227; 3078)	599	(504; 711)
W	N = 384		N = 389	
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	100,0	(99,0; 100,0)	99,7	(98,6; 100,0)
% Seroresposta**	98,2	(96,3; 99,3)	90,7	(87,4; 93,4)
hSBA GMT	1747	(1508; 2025)	723	(614; 853)
Y	N = 384		N = 389	
% ≥ 1:8 (Seroproteção)	99,7	(98,6; 100,0)	99,5	(98,2; 99,9)
% Seroresposta**	97,4	(95,3; 98,7)	95,6	(93,1; 97,4)
hSBA GMT	2070	(1807; 2371)	811	(699; 941)

* Identificador do ensaio clínico NCT02752906

N: número de participantes no conjunto de análise por protocolo com resultados serológicos válidos.

IC de 95% da proporção isolada calculada a partir do método binomial exato.

** Critério de não-inferioridade cumprido.

Imunogenicidade após duas doses de MenQuadfi aos 3 e aos 12-13 meses de idade em lactentes que receberam a vacina Bexsero durante o primeiro ano de vida

O MET52 (NCT03632720) avaliou a imunogenicidade do MenQuadfi em lactentes vacinados com Bexsero aos 2 e 4 meses de idade e do MenQuadfi aos 3 meses, com uma dose de reforço de MenQuadfi administrada aos 12-13 meses de idade, com e sem Bexsero (N=347). As percentagens de participantes que alcançaram seroproteção (títulos hSBA $\geq 1:8$) 30 dias após a administração da dose de reforço MenQuadfi isolada ou coadministrada com Bexsero aos 12-13 meses foram de 99,4% a 100% para os quatro serogrupos; as respostas imunitárias ao Bexsero não foram avaliadas. Importa referir que 59,1% dos participantes avaliados tinham títulos de hSBA $\geq 1:8$ contra o serogrupo A, 25,9% contra o serogrupo C, 22,2% contra o serogrupo Y e 8,3% contra o serogrupo W antes da primeira administração de MenQuadfi aos 3 meses de idade. Permanece incerto se tal se deveu à reatividade cruzada da vacinação com Bexsero aos 2 meses de idade ou a influência externa, pois não foram recolhidas amostras para estabelecer os níveis iniciais antes da primeira vacinação com Bexsero.

Lactentes prematuros

As respostas imunitárias provocadas pelo MenQuadfi administrado em três doses primárias aos 2, 4 e 6 meses de idade, seguidas de uma dose de reforço no segundo ano de vida em lactentes com histórico de nascimento prematuro (31 a <37 semanas de idade gestacional) (N=61-71) foram comparadas com lactentes nascidos a termo no estudo MET42 (Tabela 17).

Tabela 17: Taxas de seroproteção (título hSBA $\geq 1:8$) em lactentes com histórico de nascimento prematuro vs termo completo (estudo MET42)

Serogrupo	Tempo de estudo	Prematuro (GA 31 a <37 semanas)		A termo (GA ≥ 37 semanas)	
		Grupo 1a* (N=45)	Grupo 1b** (N=26)	Grupo 1a* (N=602)	Grupo 1b** (N=269)
A	D30 após a primeira dose	65,7 (47,8; 80,9)	85,7 (63,7; 97,0)	78,1 (74,3; 81,6)	76,3 (70,3;81,5)
	D0 antes da dose de reforço	57,1 (41,0; 72,3)	62,5 (40,6; 81,2)	59,1 (55,0; 63,2)	55,6 (49,3; 61,7)
	D30 após a dose de reforço	88,9 (73,9; 96,9)	84,2 (60,4; 96,6)	87,6 (84,7; 90,1)	93,2 (89,4; 95,9)
C	D30 após a primeira dose	100 (90,5; 100)	100 (84,6; 100)	99,0 (97,7; 99,7)	98,7 (96,3; 99,7)
	D0 antes da dose de reforço	91,1 (78,8; 97,5)	73,1 (52,2; 88,4)	93,1 (90,7; 95,0)	84,7 (79,8; 88,8)
	D30 após a dose de reforço	100 (91,0; 100)	100 (80,5; 100)	99,4 (98,3; 99,8)	99,3 (97,4; 99,9)
W	D30 após a primeira dose	100 (91,0; 100)	91,7 (73,0; 99,0)	98,7 (97,3; 99,5)	98,4 (95,9; 99,6)

	D0 antes da dose de reforço	97,8 (88,2; 99,9)	88,5 (69,8; 97,6)	97,2 (95,5; 98,3)	95,9 (92,8; 97,9)
	D30 após a dose de reforço	100 (90,5; 100)	100 (81,5; 100)	99,3 (98,3; 99,8)	100 (98,6; 100)
Y	D30 após a primeira dose	100 (91,0; 100)	95,2 (76,2; 99,9)	98,5 (97,0; 99,3)	98,7 (96,4; 99,7)
	D0 antes da dose de reforço	97,6 (87,4; 99,9)	92,3 (74,9; 99,1)	96,8 (95,0; 98,1)	95,9 (92,8; 97,9)
	D30 após a dose de reforço	100 (91,0; 100)	100 (81,5; 100)	99,0 (97,9; 99,6)	99,3 (97,4; 99,9)

* Grupo 1a: MenQuadfi e vacinas de rotina aos 2, 4, 6 e 12-15 meses de idade.

** Grupo 1b: MenQuadfi aos 2, 4, 6 e 15-18 meses e vacinas de rotina aos 2, 4, 6 e 12-15 meses de idade.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não foram realizados estudos farmacocinéticos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados de segurança não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, com base num estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em fêmeas de coelho.

A administração de MenQuadfi a coelhos fêmeas em dose humana completa não mostrou nenhum efeito no desempenho do acasalamento, na fertilidade da fêmea, no potencial teratogénico, e nem no desenvolvimento pré ou pós-natal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Acetato de sódio (E 262)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Os resultados dos estudos de estabilidade indicam que os componentes da vacina são estáveis a temperaturas até 25°C durante 72 horas. No fim deste período, MenQuadfi deve ser administrado ou descartado. Estes dados têm como objetivo guiar os profissionais de saúde em situações temporárias de desvios de temperatura.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Solução em frasco de vidro tipo I de borossilicato transparente com uma rolha de clorobutilo de 13 mm e um selo flip off.

Embalagem de 1, 5 ou 10 frascos de dose única (0,5 mL).

Embalagem de 1 frasco de dose única (0,5 mL) embalada em conjunto com 1 seringa luer-lok vazia de uso único (policarbonato) com um êmbolo-rolha (elastômero sintético) e 2 agulhas em separado (aço inoxidável) com proteção para agulha (polipropileno).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A vacina deve ser inspecionada visualmente para partículas de matéria e/ou alteração do aspeto físico (ou descoloração) antes da administração. No caso de alguma das duas ser observada, descartar a vacina.

Preparação

Embalagem de 1, 5 ou 10 frascos dose única (0,5 mL)

Retire o selo do frasco de abertura fácil e, utilizando uma seringa e agulha adequadas, extraia 0,5 mL de solução do frasco, assegurando-se de que não existem bolhas de ar antes da injeção.

Embalagem de 1 frasco de dose única (0,5 mL) embalada em conjunto com 1 seringa vazia de uso único e 2 agulhas

Instruções específicas para a seringa luer-lok

Para colocar a agulha na seringa, rode suavemente a agulha no sentido horário na seringa até sentir uma ligeira resistência. Antes da injeção, remova o selo do frasco de abertura fácil e extraia 0,5 mL de solução do frasco, assegurando-se de que não existem bolhas de ar antes da injeção. Deve ser usada uma nova agulha para administrar a vacina.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de novembro de 2020
Data da última renovação: 02 de julho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Sanofi Vaccines US Inc.
One Discovery Drive
Swiftwater PA 18370
Estados Unidos da América

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Sanofi Winthrop Industrie
Voie de l'Institut
Parc Industriel d'Incarville
BP 101
27100 Val de Reuil
França

Sanofi-Aventis Zrt.
Building DC5
Campona utca 1.
Budapeste, 1225
Hungria

O folheto informativo impresso do medicamento deve conter o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em questão.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

MenQuadfi solução injetável
Vacina conjugada contra o meningococo dos grupos A, C, W e Y
MenACWY

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose (0,5 mL) contém 10 microgramas de polissacarídeo de cada grupo *Neisseria meningitidis*: A, C, W e Y (conjugado com 55 microgramas de toxoide tetânico como proteína transportadora).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, acetato de sódio (E 262), água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco de dose única (0,5 mL)
5 frascos de dose única (0,5 mL)
1 frasco de dose única (0,5 mL) + 1 seringa + 2 agulhas
10 frascos de dose única (0,5 mL)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1483/001 - 1 frasco de dose única
EU/1/20/1483/002 - 5 frascos de dose única
EU/1/20/1483/003 - 1 frasco de dose única (0,5 mL) + 1 seringa vazia de uso único + 2 agulhas
EU/1/20/1483/004 - 10 frascos de dose única

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

MenQuadfi solução injetável
Conjugada Men A, C, W, Y
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 mL)

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

MenQuadfi solução injetável

Vacina conjugada contra o meningococo dos grupos A, C, W e Y

Leia com atenção todo este folheto antes de ser vacinado ou de o seu filho ser vacinado, pois contém informação importante para si ou o seu filho.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Esta vacina foi receitada apenas para si ou para o/a seu/sua filho/a. Não deve dá-la a outros
- Se tiver ou se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é MenQuadfi e para que é utilizada
2. O que precisa saber antes de você ou o seu filho tomar MenQuadfi
3. Como é administrada MenQuadfi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar MenQuadfi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é MenQuadfi e para que é utilizada

MenQuadfi (MenACWY) é uma vacina que pode ser administrada a indivíduos com idade igual ou superior a 6 semanas de idade

MenQuadfi ajuda a proteger contra infeções causadas por um tipo de bactéria (germes) chamada "*Neisseria meningitidis*", especificamente contra os tipos A, C, W e Y.

A bactéria *Neisseria meningitidis* (também chamada meningococo) pode ser transmitida de pessoa para pessoa e pode causar infeções graves e por vezes, podem pôr a vida em risco, tais como:

- Meningite – uma inflamação dos tecidos que circundam o cérebro e a medula espinal;
- Septicemia – uma infeção do sangue.

Ambas as infeções podem resultar em complicações graves com efeitos duradouros ou possivelmente morte.

MenQuadfi deve ser utilizada de acordo com as orientações oficiais nacionais.

Como a vacina atua

MenQuadfi atua estimulando as defesas naturais (sistema imunitário) da pessoa vacinada a produzir anticorpos protetores contra a bactéria.

MenQuadfi só ajuda a proteger contra doenças causadas por *Neisseria meningitidis* dos tipos A, C, W e Y.

- Não protege contra infeções causadas por outros tipos de *Neisseria meningitidis*.
- Não protege contra meningite ou septicemia causada por outras bactérias ou vírus.

2. O que precisa saber antes de ser administrada MenQuadfi a si ou ao seu filho

Não utilize MenQuadfi se você ou o seu filho

- têm alergia a qualquer uma das substâncias ativas ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6) ou já teve uma reação alérgica anterior a esta vacina.

Se não tiver a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de você ou o seu filho receber MenQuadfi.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes da vacinação com MenQuadfi se você ou o seu filho:

- tem uma infeção com temperatura alta (mais de 38 °C). Se for este o caso, a vacinação será administrada após a infeção estar controlada. Não há necessidade de atrasar a vacinação por uma infeção leve, como uma constipação. No entanto, fale primeiro com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- tem um problema de sangramento ou fizer nódoas negras facilmente.
- já desmaiaram com uma injeção. Podem ocorrer desmaios, por vezes acompanhados de quedas (principalmente em adolescentes) após ou mesmo antes de qualquer injeção.
- tem um sistema imunitário fraco (tal como devido à infeção pelo VIH, outra doença ou utilização de um medicamento que afeta o sistema imunitário), pois você ou o seu filho podem não beneficiar totalmente de receber MenQuadfi.

Se alguma das situações acima se aplicar a si ou ao seu filho (ou não tiver a certeza se se aplica), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de você ou do seu filho receber MenQuadfi.

Tal como acontece com todas as vacinas, MenQuadfi pode não proteger totalmente todas as pessoas que estão vacinadas.

Outros medicamentos e MenQuadfi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outras vacinas ou medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Em particular, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se você ou o seu filho estiverem a tomar algum medicamento que afete o sistema imunitário, como:

- altas doses de corticosteroides
- quimioterapia

MenQuadfi pode ser administrada ao mesmo tempo que outras vacinas, em locais de injeção diferentes durante a mesma consulta

Embebés, MenQuadfi pode ser administrado com vacinas combinadas contra difteria – tétano – tosse convulsa acelular (DTaP) – poliovírus inativado (IPV) – hepatite B (HepB) – vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) (DTaP-IPV-HepB-Hib), vacina do rotavírus e com a vacina conjugada pneumocócica 10-valente (PCV10).

Em crianças pequenas dos 12 aos 23 meses, MenQuadfi pode ser administrado com qualquer uma das seguintes vacinas: vacina contra sarampo-papeira-rubéola (MMR) e vacina contra varicela (V), vacinas DTaP (incluindo vacinas combinadas DTaP com IPV, HepB e HiB, como as vacinas DTaP-IPV-HepB-HiB) PCV10 e PCV13.

Em indivíduos com idade igual ou superior a 12 meses, não houve impacto na resposta imunitária à MenQuadfi quando administrada juntamente com uma vacina meningocócica do serogrupo B.

Em crianças e adolescentes entre os 10 e os 17 anos, MenQuadfi pode ser administrado juntamente com a vacina contra difteria, tétano, tosse convulsa acelular (Tdap) ou Tdap e vacina contra o poliovírus inativado (Tdap-IPV), vacina contra o papiloma humano 4-valente (4vHPV) ou vacina contra HPV 9-valente (9vHPV).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber MenQuadfi.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que MenQuadfi afete a sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas. No entanto, não conduza, ande de bicicleta ou utilize quaisquer máquinas se não se sentir bem.

MenQuadfi contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é administrada MenQuadfi

MenQuadfi é administrada por um médico, farmacêutico ou enfermeiro como uma injeção de 0,5 mL no músculo. É administrada na parte superior do braço ou na coxa, dependendo da idade e da quantidade de músculos que você ou o seu filho têm.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, MenQuadfi pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se você ou o seu filho tiverem algum dos seguintes sintomas após a vacinação:

- erupção na pele com comichão
- dificuldade em respirar, falta de ar
- inchaço do rosto, lábios, garganta ou língua

Consulte o seu médico ou outro profissional de saúde imediatamente ou dirija-se imediatamente às urgências do hospital mais próximo. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica.

Efeitos indesejáveis em crianças (2 anos ou mais de idade), adolescentes e adultos

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas vacinadas)

- dor no local onde a injeção foi administrada
- dor muscular
- dor de cabeça
- sensação de indisposição geral

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas vacinadas)

- vermelhidão ou inchaço onde a injeção foi administrada
- febre

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas vacinadas)

- comichão, calor, hematoma (nódos negros) ou erupção na pele onde a injeção foi administrada

- vômitos
- sensação de tonturas
- náuseas
- fadiga (sensação de cansaço)

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas vacinadas)

- gânglios linfáticos aumentados
- diarreia
- dor de estômago
- urticária
- comichão
- erupção na pele
- dor nos braços ou pernas
- arrepios
- dor na axila
- rigidez no local da injeção

Muito raros (pode afetar menos de 1 em 10 000 pessoas vacinadas)

- reações alérgicas súbitas e graves acompanhadas de dificuldade em respirar, urticária, inchaço do rosto e garganta, batimento cardíaco acelerado, tontura, fraqueza, sudorese e perda de consciência

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica
- ataques (convulsões) com ou sem febre
- inflamação do tecido profundo da pele no local da injeção

Consulte o seu médico ou outro profissional de saúde imediatamente ou dirija-se imediatamente às urgências do hospital mais próximo. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica.

Efeitos indesejáveis em bebês e crianças pequenas com idades desde as 6 semanas até aos 23 meses

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas vacinadas)

- irritabilidade
- choro
- sensibilidade no local da injeção
- sentir-se sonolento
- perda de apetite
- vermelhidão no local da injeção
- febre
- inchaço no local da injeção
- vômitos (menos frequentemente em crianças pequenas dos 12 aos 23 meses de idade)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas vacinadas)

- nódos negros
- diarreia (ocorre menos frequentemente em bebês que iniciam a vacinação entre as 6 semanas e os 11 meses de idade)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas vacinadas)

- hemorragia no local da injeção
- firmeza ou erupção no local da injeção
- calor no local da injeção

- erupção na pele
- comichão no local da injeção (menos frequentemente em bebês que iniciam a vacinação entre as 6 semanas e os 11 meses de idade)
- urticária no local da injeção (menos frequentemente em bebês que iniciam a vacinação entre as 6 semanas e os 11 meses de idade)
- dificuldade em dormir (acontece menos frequentemente em bebês desde as 6 semanas até aos 11 meses de idade)

Raro (pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas vacinadas):

- pequenas manchas de sangue debaixo da pele
- vermelhidão da pele
- afrontamentos

Muito raros (pode afetar menos de 1 em 10 000 pessoas vacinadas)

- reações alérgicas súbitas e graves acompanhadas de dificuldade em respirar, urticária, inchaço do rosto e garganta, batimento cardíaco acelerado, tontura, fraqueza, sudorese e perda de consciência

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica
- ataques (convulsões) com ou sem febre
- inflamação do tecido profundo da pele no local da injeção

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver ou se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar MenQuadfi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de MenQuadfi

Uma dose (0,5 mL) contém:

- As substâncias ativas são
 - Polissacarídeo¹ do grupo A de *Neisseria meningitidis* 10 microgramas

- Polissacarídeo¹ do grupo C de *Neisseria meningitidis* 10 microgramas
 - Polissacarídeo¹ do grupo Y de *Neisseria meningitidis* 10 microgramas
 - Polissacarídeo¹ do grupo W de *Neisseria meningitidis* 10 microgramas
 - ¹Conjugado com o toxoide tetânico como proteína transportadora 55 microgramas
- Os outros componentes são
- cloreto de sódio
 - acetato de sódio (E 262)
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de MenQuadfi e conteúdo da embalagem

MenQuadfi é uma solução injetável límpida e incolor.

MenQuadfi está disponível em embalagens de 1, 5 ou 10 frascos de dose única (0,5 mL) e uma embalagem de 1 frasco de dose única (0,5 mL) embalada em conjunto com 1 seringa vazia de uso único e 2 agulhas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

Sanofi Winthrop Industrie
Voie de l'Institut
Parc Industriel d'Incarville
BP 101
27100 Val de Reuil
França

Sanofi-Aventis Zrt.
Building DC5
Campona utca 1.
Budapeste, 1225
Hungria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
Tél/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
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf.: +45 4516 7000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 54 54 010

Tel aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Τηλ: +30.210.8009111

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Magyarország

sanofi-aventis zrt

Tel.: +36 1 505 0055

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

Sanofi-Aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH

Tel: +43 (1) 80185-0.

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 8-634 50 00

Tel: +371 6 616 47 50

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>