

MenQuadfi®
vacina meningocócica ACWY
(conjugada)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

MenQuadfi®

(vacina meningocócica ACWY (conjugada))

APRESENTAÇÃO

Solução para injeção em embalagens contendo:

- 1 frasco-ampola com 1 dose de 0,5mL;

VIA INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Componente	Quantidade por dose de 0,5mL
Polissacarídeo de <i>N. meningitidis</i> Sorogrupo A ¹	10 mcg
Polissacarídeo de <i>N. meningitidis</i> Sorogrupo C ¹	10 mcg
Polissacarídeo de <i>N. meningitidis</i> Sorogrupo W-135 ¹	10 mcg
Polissacarídeo de <i>N. meningitidis</i> Sorogrupo Y ¹	10 mcg
¹ Conjugado à proteína carreadora toxoide tetânico	55 mcg ²
Cloreto de sódio, USP	3.35 mg
50 mM Acetato de sódio, pH 6.0	0.3 mL
Água para injetáveis	QS to 0.5 mL

USP: United States Pharmacopoeia – Farmacopéia Americana

QS: Quantidade suficiente

²A quantidade de toxoide tetânico é aproximada e depende da razão de polissacarídeo para proteína para o uso conjugado em cada formulação.

MenQuadfi® não contém conservante. Nenhum adjuvante é adicionado.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

MenQuadfi® é uma vacina indicada para a imunização ativa primária e de reforço para a prevenção da doença meningocócica invasiva causada pelos sorogrupos A C, W e Y de *Neisseria meningitidis*. MenQuadfi® é indicada para uso adulto e pediátrico a partir de 12 meses de idade. O uso do MenQuadfi® deve ser determinado com base em recomendações locais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

A eficácia de uma dose única de **MenQuadfi**[®] para vacinação primária em crianças pequenas (12 a 23 meses de idade), crianças e adolescentes (2 a 17 anos de idade), adultos (18 a 55 anos de idade) e adultos mais velhos (56 anos de idade ou mais) foi avaliada em 6 estudos pivotais; a eficácia de uma dose única de **MenQuadfi**[®] para a vacinação de reforço (15 a 55 anos de idade) foi avaliada em um estudo pivotal e 2 estudos clínicos suportes. (veja a Tabela 1). Os estudos eram estudos randomizados, de grupos paralelos, multicêntricos. Dois estudos eram abertos. Os outros estudos eram duplo-cegos e modificados. Seis estudos eram controlados por ativo. Os comparadores de estudos clínicos incluíam a vacina meningocócica ACWY - conjugada com toxoide tetânico (MenACWY-TT - Nimenrix[®]), a vacina meningocócica ACWY-oligossacarídeo conjugada à proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* (MenACWY-CRM - Menveo[®]), vacina meningocócica ACWY - polissacarídeo conjugada ao toxoide diftérico (MenACWY-DT - Menactra[®]) e a vacina meningocócica ACWY (vacina meningocócica polissacarídica, Grupos A, C, W e Y combinada (MenACWY polissacarídica - Menomune[®]).

O soro foi coletado no período basal e 30 dias após a vacinação para medir anticorpos com um ensaio bactericida sérico usando complemento humano (hSBA). A resposta imune de **MenQuadfi**[®] foi avaliada por três critérios baseados nas respostas de hSBA, a menos que especificado de outra forma.

- Taxas de soroproteção - Definidas como as proporções de participantes com um hSBA pós-vacinação $\geq 1:8$.
- Taxas de resposta sorológica da vacina - Definidas como as proporções de participantes com um título de pré-vacinação hSBA $< 1:8$ que alcançaram um título pós-vacinação $\geq 1:16$ ou participantes com um título de pré-vacinação $\geq 1:8$ que alcançaram um título pós-vacinação pelo menos 4 vezes superior ao título de pré-vacinação.
- Títulos da média geométrica (GMTs).

A não inferioridade das respostas imunes foi demonstrada de maneira consistente entre as vacinas **MenQuadfi**[®] e comparadoras para todos os quatro sorogrupos de todas as idades, com base nas porcentagens de participantes que nunca receberam a vacina meningocócica e indivíduos que receberam a vacina como reforço (nos estudos MET35, MET44, MET49, MET50 e MET56) baseado na resposta sorológica à vacina (medida por ensaio bactericida sérico usando complemento humano – hSBA) no Dia 30 em comparação com o período basal (em participantes com 2 anos de idade ou mais), e no estudo MET51 baseado na taxa de participantes que alcançaram a soroproteção hSBA no dia 30 (12 a 23 meses de idade).

No geral, os resultados da imunogenicidade, que usaram o complemento de coelho (rSBA) para medir a atividade de SBA, foram consistentes com o que foi observado com o ensaio de hSBA.

Para o MEQ00065, a não inferioridade foi demonstrada comparada com as taxas de soroproteção demonstrando que o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a diferença entre as taxas de soroproteção foi $> -10\%$ e a não inferioridade comparada com GMT foi demonstrada que o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a razão de GMT foi $> 1/1,5$.

Foi demonstrada superioridade contra as taxas de soroproteção se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a diferença entre as taxas de soroproteção fosse $> 0\%$ e a superioridade contra GMTs fosse demonstrada se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a razão de GMTs fosse > 1 . A resposta imune de **MenQuadfi**[®] foi avaliada por três critérios com base nas respostas de rSBA, conforme abaixo.

- Taxas de soroproteção - Definidas como as proporções de participantes com um rSBA pós-vacinação $\geq 1:128$ (todos os estudos, exceto MEQ00065) ou proporções de participantes com um rSBA pós-vacinação 1:8 (MEQ00065).
- Taxas de resposta sorológica da vacina - Definidas como as proporções de participantes com um título de pré-vacinação rSBA $< 1:8$ que alcançaram um título pós-vacinação $\geq 1:32$ ou participantes com um título de pré-vacinação $\geq 1:8$ que alcançaram um título pós-vacinação pelo menos 4 vezes superior ao título de pré-vacinação.
- Títulos da média geométrica (GMTs).

Tabela 1: Estudos clínicos pivotais com uma dose única de MenQuadfi®

Código do estudo	Objetivos do estudo	Faixa etária	Local do estudo	MenQuadfi® (Número de participantes no conjunto de análise de segurança)	Comparador (Número de participantes no conjunto de análise de segurança)
MET51 ^{***}	Imunogenicidade e segurança	12 a 23 meses de idade	Alemanha, Espanha, Hungria e Finlândia	MenQuadfi® (506)	Nimenrix® (408)
MET57 ^{**§}	Imunogenicidade e segurança quando administrada isolada ou concomitantemente com MMR + Varicela, DTaP-IPV-HB-Hib ou VPC	12 a 23 meses de idade	Coreia do Sul, Tailândia, Federação Russa e México	MenQuadfi® isolada (294)	N/A
				MenQuadfi® + MMR + Varicela (189)	MMR + Varicela (95)
				MenQuadfi® + DTaP-IPV-HB-Hib (200)	DTaP-IPV-HB-Hib (100)
				MenQuadfi® + VPC (200)	VPC(99)
MET35 ^{***}	Imunogenicidade e segurança	2 a 9 anos de idade (2 a 5 e 6 a 9)	EUA e Porto Rico	MenQuadfi® (498)	Menveo® (494)
MET50 ^{**§}	Imunogenicidade e segurança quando administrada isolada ou concomitantemente com Tdap e HPV	10 a 17 anos de idade	EUA	MenQuadfi® isolada (503)	Menveo® isolada (501)
				MenQuadfi® + Tdap + HPV (392)	Tdap + HPV (296)
MET43 ^{***}	Segurança e imunogenicidade	10 a 55 anos de idade	EUA	MenQuadfi® (2.676)	Menactra® (635)

		(10-17 e 18-55)			
MET49 **#	Imunogenicidade e segurança	≥56 anos de idade	EUA e Porto Rico	MenQuadfi® (448)	Menomune® (453)
MET56 **#	Imunogenicidade e segurança de uma dose de reforço	>15 anos de idade	EUA e Porto Rico	MenQuadfi® (402)	Menactra® (407)
MET62**	Imunogenicidade e segurança de uma dose de reforço de MenQuadfi® e imuno persistente	4 a 5 anos de idade	Finlândia	MenQuadfi® vacinado anteriormente no MET54 (42)	MenQuadfi® vacinado anteriormente com Nimenrix® no MET54 (49)
MEQ00065*	Imunogenicidade e segurança do sorogrupo C de MenQuadfi®	12 a 23 meses de idade	Dinamarca, Finlândia e Alemanha	MenQuadfi® (230)	Nimenrix® (232) e MenC-TT (239)

*Fase II, ** Fase III, # Estudo controlado por ativo, § Aberto.

Crianças de 12 a 23 meses de idade

A eficácia em participantes de 12 a 23 meses de idade foi avaliada em 3 estudos clínicos (MET51, MEQ00065 e MET57).

- **Imunogenicidade de MenQuadfi® versus Nimenrix® em crianças que não foram vacinadas anteriormente ou que receberam anteriormente a vacina meningocócica monovalente C (MenC-TT – NeisVac-C®, ou MenC-CRM - Menjugate®, Meningitec®) em participantes de 12 a 13 meses de idade – estudo MET51.**

O MET51 foi realizado em participantes que nunca receberam a vacina meningocócica ou que haviam sido iniciadas nas vacinas meningocócicas monovalentes C (MenC-TT – NeisVac-C®, ou MenC-CRM - Menjugate®, Meningitec®) no primeiro ano de vida. Os participantes foram randomizados para receber uma única dose de **MenQuadfi®** ou Nimenrix®.

A não inferioridade da resposta imune, com base na porcentagem de sujeitos que atingiram um título de hSBA pós-vacinação $\geq 1:8$ no Dia 30, independentemente do histórico da vacina meningocócica, foi demonstrada para a vacina **MenQuadfi®** versus Nimenrix® para todos os sorogrupos.

A não inferioridade da resposta imune, com base na porcentagem de sujeitos que atingiram um título de hSBA pós-vacinação $\geq 1:8$ no Dia 30 nas crianças pequenas que nunca receberam a vacina meningocócica, foi demonstrada para a vacina **MenQuadfi®** versus Nimenrix® para todos os sorogrupos (veja a Tabela 2).

As estimativas pontuais dos desfechos da resposta imune (com intervalos de confiança [ICs] de 95% correspondentes) e as diferenças ou proporções observadas entre as duas vacinas administradas (com ICs de 95% correspondentes) em crianças pequenas que nunca receberam vacina são resumidas na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à vacina MenQuadfi® e Nimenrix® 30 dias após a vacinação de participantes de 12 a 23 meses de idade que nunca receberam a vacina meningocócica - Estudo MET51

Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi® (IC de 95%)	Nimenrix® (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi® - Nimenrix® (IC de 95%)	MenQuadfi®/ Nimenrix® (IC de 95%)
A				
% ≥1:8 (Soroproteção) [§]	90,8 (86,9; 93,8) N=293	89,5 (85,4; 92,7) N=295	1,3 (-3,60; 6,20)	
% resposta sorológica	76,8 (71,5; 81,5) N=293	72,5 (67,1; 77,6) N=295	4,2 (-2,78; 11,2)	
GMT de hSBA	28,7 (25,2; 32,6) N=293	28,0 (24,4; 32,1) N=295		1,03 (0,850; 1,24)
C				
% ≥1:8 (Soroproteção) §	99,3 (97,6; 99,9) N=293	81,4 (76,4; 85,6) N=295	18,0 (13,6; 22,8)	
% resposta sorológica	98,3 (96,1; 99,4) N=293	71,5 (66,0; 76,6) N=295	26,8 (21,4; 32,3)	
GMT de hSBA	436 (380; 500) N=293	26,4 (22,5; 31,0) N=295		16,5 (13,4; 20,4)
W				
% ≥1:8 (Soroproteção) [§]	83,6 (78,9; 87,7) N=293	83,4 (78,7; 87,5) N=296	0,2 (-5,85; 6,18)	
% resposta sorológica	67,6 (61,9; 72,9) N=293	66,6 (60,9; 71,9) N=296	1,0 (-6,54; 8,57)	
GMT de hSBA	22,0 (18,9; 25,5) N=293	16,4 (14,4; 18,6) N=296		1,34 (1,10; 1,63)
Y				
% ≥1:8 (Soroproteção) [§]	93,2 (89,7; 95,8) N=293	91,6 (87,8; 94,5) N=296	1,6 (-2,76; 6,03)	
% resposta sorológica	81,9 (77,0; 86,1) N=293	79,1 (74,0; 83,5) N=296	2,9 (-3,56; 9,25)	
GMT de hSBA	38,0 (33,0; 43,9) N=293	32,2 (28,0; 37,0) N=296		1,18 (0,970; 1,44)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

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

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade.

§A não inferioridade geral seria demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral fosse >-10% para todos os quatro sorogrupos.

- **Resposta em participantes previamente vacinados com vacinas MenC no primeiro ano de vida**

A maioria das crianças pequenas, que foram iniciadas na vacina meningocócica C (12 a 23 meses de idade) no estudo MET51, tinha títulos de hSBA $\geq 1:8$ no grupo **MenQuadfi**[®] (N=198) ($\geq 86,7\%$) e no grupo Nimenrix[®] (N=99) ($\geq 85,7\%$). Essas crianças haviam recebido as vacinas MenC-TT ou MenC-CRM durante a infância. No subconjunto de participantes iniciados com MenC-CRM, e somente para o sorogrupo A, os GMTs foram menores no grupo **MenQuadfi**[®] (n=49) do que no grupo Nimenrix[®] (n=25). A significância clínica desta observação é desconhecida. As taxas de soroproteção pós-vacinação foram comparáveis entre **MenQuadfi**[®] e Nimenrix[®] para todos os sorogrupos, independentemente do contexto de preparação.

O MET57 foi realizado em crianças pequenas de 12 a 23 meses de idade que nunca receberam a vacina meningocócica para avaliar a imunogenicidade e a segurança da administração concomitante de **MenQuadfi**[®] com vacinas pediátricas (MMR+V, DTaP-IPV-HB-Hib ou VPC). No geral, as taxas de soroproteção de hSBA pós-vacinação nos participantes que receberam **MenQuadfi**[®] foram altas para todos os sorogrupos (entre 88,9% e 100%) em todos os países. Os GMTs de hSBA pós-vacinação foram comparáveis em todos os grupos para todos os sorogrupos, exceto para o sorogrupo A. A relevância clínica da diferença em GMTs observada foi mínima e as diferenças correspondentes não foram observadas com outros parâmetros imunológicos.

- **Imunogenicidade do sorogrupo C de MenQuadfi[®] versus Nimenrix[®] e Neisvac-C[®] em crianças (de 12 a 13 meses de idade) sem tratamento prévio com uma vacina meningocócica – estudo MEQ00065**

O MEQ00065 comparou a imunogenicidade para o sorogrupo C com uma dose única de **MenQuadfi**[®] a uma dose única de vacinas licenciadas, como Nimenrix[®] ou **Neisvac-C**[®] 30 dias após a vacinação inicial de participantes (de 12 a 23 meses de idade) que nunca receberam a vacina meningocócica.

A superioridade de **MenQuadfi**[®] foi demonstrada em comparação com a vacina Nimenrix[®] para a taxa de soroproteção de hSBA e GMTs de hSBA e rSBA para o sorogrupo meningocócico C. A não inferioridade foi demonstrada para a taxa de soroproteção rSBA em relação ao sorogrupo meningocócico C.

A superioridade da **MenQuadfi**[®] também foi demonstrada em comparação com a vacina **Neisvac-C**[®] para as GMTs de hSBA e rSBA em relação ao sorogrupo meningocócico C e a não inferioridade foi demonstrada para a taxa de soroproteção de rSBA e hSBA em relação ao sorogrupo meningocócico C.

Tabela 3 – Comparação das respostas de anticorpos bactericidas hSBA e rSBA à vacina MenQuadfi[®], Nimenrix[®] e Neisvac-C[®], para o sorogrupo C, 30 dias após a vacinação de participantes de 12 a 23 meses de idade não tratados previamente com vacina meningocócica - PPAS (MEQ00065*)

Desfecho	MenQuadfi® (IC de 95%)	Nimenrix® (IC de 95%)	<u>Neisvac- C</u> ® (IC de 95%)	Diferença (%)MenQuadfi® - Nimenrix® (IC de 97.5%)	Diferença (%)MenQuadfi® - <u>Neisvac-C</u> ® (IC de 97.5%)	MenQuadfi® / Nimenrix® (IC de 97.5%)	MenQuadfi® / <u>Neisvac-C</u> ® (IC de 97.5%)
hSBA							
	N=214	N=211	N=216				
% ≥1:8 (Soroproteção)	99.5 (97.4; 100)	89.1 (84.1; 93.0)	99.5 (97.4; 100)	10.43 [#] (5.68; 16.20)	-0.00 ^{\$} (-2.71; 2.67)		
GMTs	515 (450; 591)	31,6 (26.5; 37.6)	227 (198; 260)			16.3 [#] (12.7; 21.0)	2.27 [¶] (1.82; 2.84)
% Resposta sorológica	99.5 (97.4; 100)	83.4 (77.7; 88.2)	99.1 (96.7; 99.9)				
rSBA							
	N=213	N=210	N=215				
% ≥1:8 (Soroproteção)	100 (98.3; 100)	94.8 (90.8; 97.4)	100 (98.3; 100)	5.24 ^{\$} (1.83; 9.85)	0.00 ^{\$} (-2.30; 2.28)		
GMTs	2143 (1870; 2456)	315 (252; 395)	1624 (1425; 1850)			6.80 [#] (5.04; 9.18)	1.32 [¶] (1.06; 1.64)
% Resposta sorológica	99.5 (97.4; 100)	92.9 (88.5; 95.9)	99.5 (97.4; 100)				

* Identificador do estudo clínico: NCT03890367

§ não inferioridade de MenQuadfi® versus Nimenrix®

superioridade de MenQuadfi® versus Nimenrix®

\$ não inferioridade de MenQuadfi® versus MenC-TT

¶ superioridade of TM demonstrated versus MenC-TT

N = número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

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

IC de 97.5% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade como descrito por Newcombe R.G.

IC de 97,5% da razão de GMTs calculada usando aproximação normal de títulos transformados em logaritmo

Crianças de 2 a 9 anos de idade

A eficácia nos participantes de 2 a 9 anos de idade foi avaliada no estudo MET35 (estratificado pelas idades de 2 a 5 e 6 a 9 anos), que comparou as respostas sorológicas após a administração de **MenQuadfi®** ou **Menveo®**.

No geral, para os participantes de 2 a 9 anos de idade, a não inferioridade imune, com base na resposta sorológica de hSBA, foi demonstrada para **MenQuadfi®** em comparação com **Menveo®** para todos os quatro sorogrupos. As estimativas pontuais dos desfechos da resposta imune de soroproteção (hSBA ≥ 1:8), sororesposta e GMTs (com intervalos de confiança [ICs] de 95% correspondentes) e as diferenças ou proporções observadas entre as duas vacinas administradas (com ICs de 95% correspondentes) em crianças que nunca receberam vacina são resumidas na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à MenQuadfi® e Menveo® 30 dias após a vacinação de participantes de 2 a 5 anos e de 6 a 9 anos de idade (Estudo MET35)

2 a 5 anos				
Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi® (IC de 95%)	Menveo® (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi® - Menveo® (IC de 95%)	MenQuadfi®/Menveo® (IC de 95%)
A				
% ≥1:8 (Soroproteção)	84,6 (79,3; 89,1) N=228	76,5 (70,3; 81,9) N=221	8,2 (0,9; 15,5)	
% resposta sorológica [§]	52,4 (45,7; 59,1) N=227	44,8 (38,1; 51,6) N=221	7,6 (-1,6; 16,7)	
GMT de hSBA	21,6 (18,2; 25,5) N=228	18,9 (15,5; 23,0) N=221		1,14 (0,883; 1,47)
C				
% ≥1:8 (Soroproteção)	97,4 (94,4; 99,0) N=229	64,6 (57,9; 70,8) N=223	32,8 (26,1; 39,4)	
% resposta sorológica [§]	94,3 (90,5; 96,9) N=229	43,2 (36,6; 50,0) N=222	51,1 (43,5; 57,8)	
GMT de hSBA	208 (175; 246) N=229	11,9 (9,79; 14,6) N=223		17,4 (13,4; 22,6)
W				
% ≥1:8 (Soroproteção)	90,8 (86,3; 94,2) N=229	80,6 (74,8; 85,6) N=222	10,2 (3,8; 16,7)	
% resposta sorológica [§]	73,8 (67,6; 79,4) N=229	61,3 (54,5; 67,7) N=222	12,5 (3,9; 20,9)	
GMT de hSBA	28,8 (24,6; 33,7) N=229	20,1 (16,7; 24,2) N=222		1,43 (1,12; 1,83)
Y				
% ≥1:8 (Soroproteção)	97,8 (95,0; 99,3) N=229	86,9 (81,8; 91,1) N=222	10,9 (6,1; 16,1)	
% resposta sorológica [§]	88,2 (83,3; 92,1) N=229	77,0 (70,9; 82,4) N=222	11,2 (4,2; 18,1)	
GMT de hSBA	49,8 (43,0; 57,6) N=229	36,1 (29,2; 44,7) N=222		1,38 (1,07; 1,78)
6 a 9 anos				
Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi® (IC de 95%)	Menveo® (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi®	MenQuadfi®/Menveo® (IC de 95%)

			menos Menveo® (IC de 95%)	
A				
% ≥1:8 (Soroproteção)	88,2 (83,2; 92,0) N=228	81,9 (76,3; 86,5) N=237	6,3 (-0,2; 12,8)	
% resposta sorológica§	58,3 (51,6; 64,8) N=228	50,6 (44,1; 57,2) N=237	7,7 (-1,3; 16,6)	
GMT de hSBA	28,4 (23,9; 33,8) N=228	26,8 (22,0; 32,6) N=237		1,06 (0,816; 1,38)
C				
% ≥1:8 (Soroproteção)	98,3 (95,6; 99,5) N=229	69,5 (63,2; 75,3) N=236	28,8 (22,6; 35,0)	
% resposta sorológica§	96,1 (92,7; 98,2) N=229	52,1 (45,5; 58,6) N=236	44,0 (36,8; 50,6)	
GMT de hSBA	272 (224; 330) N=229	23,7 (18,2; 31,0) N=236		11,5 (8,24; 16,0)
W				
% ≥1:8 (Soroproteção)	98,7 (96,2; 99,7) N=229	91,6 (87,3; 94,8) N=237	7,1 (3,3; 11,5)	
% resposta sorológica§	83,8 (78,4; 88,4) N=229	66,7 (60,3; 72,6) N=237	17,2 (9,4; 24,7)	
GMT de hSBA	48,9 (42,5; 56,3) N=229	33,6 (28,2; 40,1) N=237		1,45 (1,16; 1,82)
Y				
% ≥1:8 (Soroproteção)	99,1 (96,9; 99,9) N=229	94,5 (90,8; 97,0) N=237	4,6 (1,4; 8,3)	
% resposta sorológica§	94,8 (91,0; 97,3) N=229	81,4 (75,9; 86,2) N=237	13,3 (7,6; 19,2)	
GMT de hSBA	95,1 (80,2; 113) N=229	51,8 (42,5; 63,2) N=237		1,84 (1,41; 2,38)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

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

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade.

§A não inferioridade geral seria demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral fosse >-10% para todos os quatro sorogrupos.

Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade

A eficácia em participantes de 10 a 17 anos de idade foi avaliada em dois estudos que compararam as respostas sorológicas após a administração de **MenQuadfi**[®] com Menveo[®] (MET50) ou Menactra[®] (MET43).

O MET50 foi conduzido em participantes do sexo masculino e sexo feminino que nunca receberam a vacina meningocócica e avaliou as respostas sorológicas após a administração com **MenQuadfi**[®] isolada; Menveo[®] isolada; **MenQuadfi**[®] coadministrada com Tdap e HPV; ou Tdap e HPV isoladas.

No geral, a não inferioridade imune, com base na resposta sorológica de hSBA, foi demonstrada para **MenQuadfi**[®] em comparação com Menveo[®] para todos os quatro sorogrupos. As taxas de soroproteção de hSBA pós-vacinação para os sorogrupos A, C, W e Y foram maiores nos participantes que receberam **MenQuadfi**[®] do que naqueles que receberam Menveo[®]. As estimativas pontuais dos desfechos da resposta imune de soroproteção ($\text{hSBA} \geq 1:81$), sororesposta e GMTs (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) e as diferenças ou razões observadas entre as duas vacinas administradas (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) em adolescentes que nunca receberam vacina são resumidas na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à MenQuadfi[®] e Menveo[®] 30 dias após a vacinação de participantes de 10 a 17 anos de idade (Estudo MET50)

Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi [®] (IC de 95%)	Menveo [®] (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi [®] - Menveo [®] (IC de 95%)	MenQuadfi [®] / Menveo [®] (IC de 95%)
A				
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	93,5 (90,9; 95,6) N=463	82,8 (79,0; 86,1) N=464	10,8 (6,7; 14,9)	
% resposta sorológica*§	75,6 (71,4; 79,4) N=463	66,4 (61,9; 70,7) N=464	9,2 (3,4; 15,0)	
GMT de hSBA	44,1 (39,2; 49,6) N=463	35,2 (30,3; 41,0) N=464		1,25 (1,033; 1,517)
C				
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	98,5 (96,9; 99,4) N=462	76,0 (71,9; 79,8) N=463	22,5 (18,5; 26,6)	
% resposta sorológica*§	97,2 (95,2; 98,5) N=462	72,6 (68,3; 76,6) N=463	24,6 (20,3; 29,0)	
GMT de hSBA	387 (329; 456) N=462	51,4 (41,2; 64,2) N=463		7,53 (5,717; 9,919)
W				
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	99,1 (97,8; 99,8) N=463	90,7 (87,7; 93,2) N=464	8,4 (5,7; 11,4)	
% resposta sorológica*§	86,2 (82,7; 89,2) N=463	66,6 (62,1; 70,9) N=464	19,6 (14,2; 24,8)	

Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi® (IC de 95%)	Menveo® (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi® - Menveo® (IC de 95%)	MenQuadfi®/Menveo® (IC de 95%)
GMT de hSBA	86,9 (77,8; 97,0) N=463	36,0 (31,5; 41,0) N=464		2,42 (2,035; 2,868)
Y				
% ≥1:8 (Soroproteção)	97,2 (95,2; 98,5) N=463	83,2 (79,5; 86,5) N=464	14,0 (10,3; 17,9)	
% resposta sorológica*§	97,0 (95,0; 98,3) N=462	80,8 (76,9; 84,3) N=464	16,2 (12,3; 20,2)	
GMT de hSBA	75,7 (66,2; 86,5) N=463	27,6 (23,8; 32,1) N=464		2,74 (2,244; 3,351)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

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

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade.

§A não inferioridade geral seria demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral fosse >-10% para todos os quatro sorogrupos.

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

O estudo MET43 foi realizado para avaliar a eficácia de **MenQuadfi®** em comparação com **Menactra®** em crianças, adolescentes e adultos (10 a 55 anos de idade).

No MET 43, a não inferioridade imune, com base na resposta sorológica de hSBA, foi demonstrada para **MenQuadfi®** em comparação com **Menactra®** para todos os quatro sorogrupos. Os GMTs e as taxas de soroproteção de hSBA pós-vacinação para os sorogrupos A, C, W e Y foram maiores nos participantes que receberam **MenQuadfi®** do que naqueles que receberam **Menactra®**. As estimativas pontuais dos desfechos imunes (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) e as diferenças ou proporções observadas entre as duas vacinas administradas (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) em crianças que nunca receberam vacina são resumidas na Tabela 6 abaixo.

Tabela 6: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à MenQuadfi® e Menactra® 30 dias após a vacinação de participantes de 10 a 17 anos de idade (Estudo MET43)

Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi® (IC de 95%)	Menactra® (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi® - Menactra® (IC de 95%)	MenQuadfi®/Menactra® (IC de 95%)
A				
% ≥1:8 (Soroproteção)	96,2 (94,9; 97,2) N=1.097	89,0 (84,9; 92,3) N=300	7,2 (3,8; 11,3)	

Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi® (IC de 95%)	Menactra® (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi® Menactra® (IC de 95%)	MenQuadfi®/Me nactra® (IC de 95%)
% resposta sorológica [§]	74,0 (71,3; 76,6) N=1.097	55,3 (49,5; 61,0) N=300	18,7 (12,5; 24,9)	
GMT de hSBA	78 (71,4; 85,2) N=1.097	44,2 (36,4; 53,7) N=300		1,76 (1,42; 2,18)
C				
% ≥1:8 (Soroproteção)	98,5 (97,5; 99,1) N=1.098	74,7 (69,3; 79,5) N=300	23,8 (19,1; 29,0)	
% resposta sorológica [§]	95,6 (94,2; 96,8) N=1.097	53,3 (47,5; 59,1) N=300	42,3 (36,6; 48,0)	
GMT de hSBA	504 (456; 558) N=1.098	44,1 (33,7; 57,8) N=300		11,4 (8,57; 15,2)
W				
% ≥1:8 (Soroproteção)	98,3 (97,3; 99,0) N=1.097	93,7 (90,3; 96,1) N=300	4,6 (2,2; 8,0)	
% resposta sorológica [§]	84,5 (82,2; 86,6) N=1.097	72,0 (66,6; 77,0) N=300	12,5 (7,22; 18,2)	
GMT de hSBA	97, (88,3; 107) N=1.097	59,2 (49,1; 71,3) N=300		1,64 (1,33; 2,03)
Y				
% ≥1:8 (Soroproteção)	99,1 (98,3; 99,6) N=1.097	94,3 (91,1; 96,7) N=300	4,8 (2,5; 8,0)	
% resposta sorológica [§]	95,6 (94,2; 96,8) N=1.097	85, (81,2; 89,4) N=300	10,0 (6,18; 14,5)	
GMT de hSBA	208 (189; 228) N=1.097	80,3 (65,6; 98,2) N=300		2,59 (2,07; 3,23)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos

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

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade.

§A não inferioridade geral seria demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral fosse >-10% para todos os quatro sorogrupos.

Adultos de 18 a 55 anos de idade

A eficácia em participantes de 18 a 55 anos de idade foi avaliada no estudo MET43, que comparou **MenQuadfi®** com **Menactra®**. A não inferioridade imune, com base na resposta sorológica de hSBA, foi demonstrada para **MenQuadfi®** em comparação com **Menactra®** para todos os quatro sorogrupos. As estimativas pontuais dos desfechos imunes de soroproteção (hSBA≥1:8), sororesposta e GMTs (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) e as diferenças ou

proporções observadas entre as duas vacinas administradas (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) em adultos que nunca receberam vacina são resumidas na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à MenQuadfi® e Menactra® 30 dias após a vacinação de participantes de 18 a 55 anos de idade (Estudo MET43)

Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi® (IC de 95%)	Menactra® (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi® - Menactra® (IC de 95%)	MenQuadfi®/Menactra® (IC de 95%)
A				
% ≥1:8 (Soroproteção)	93,5 (92,1; 94,8) N=1.408	88,1 (83,8; 91,5) N=293	5,5 (2,0; 9,9)	
% resposta sorológica [§]	73,5 (71,2; 75,8) N=1.406	53,9 (48,0; 59,7) N=293	19,6 (13,5; 25,8)	
GMT de hSBA	106 (97,2; 117) N=1.408	52,3 (42,8; 63,9) N=293		2,03 (1,63; 2,53)
C				
% ≥1:8 (Soroproteção)	93,5 (92,0; 94,7) N=1.408	77,8 (72,6; 82,4) N=293	15,7 (11,0; 20,9)	
% resposta sorológica [§]	83,4 (81,4; 85,3) N=1.406	42,3 (36,6; 48,2) N=293	41,1 (35,0; 46,9)	
GMT de hSBA	234 (210; 261) N=1.408	37,5 (29,0; 48,5) N=293		6,24 (4,77; 8,16)
W				
% ≥1:8 (Soroproteção)	94,5 (93,2; 95,7) N=1.410	80,2 (75,2; 84,6) N=293	14,3 (10,0; 19,4)	
% resposta sorológica [§]	77,0 (74,7; 79,2) N=1.408	50,2 (44,3; 56,0) N=293	26,8 (20,7; 32,9)	
GMT de hSBA	75,6 (68,7; 83,2) N=1.410	33,2 (26,3; 42,0) N=293		2,27 (1,77; 2,93)
Y				
% ≥1:8 (Soroproteção)	98,6 (97,8; 99,1) N=1.410	81,2 (76,3; 85,5) N=293	17,4 (13,2; 22,2)	
% resposta sorológica [§]	88,1 (86,3; 89,8) N=1.408	60,8 (54,9; 66,4) N=293	27,4 (21,7; 33,3)	
GMT de hSBA	219 (200; 239) N=1.410	54,6 (42,3; 70,5) N=293		4,00 (3,05; 5,24)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos

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

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade.

§A não inferioridade geral seria demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral fosse $>-10\%$ para todos os quatro sorogrupos

Adultos de 56 anos de idade ou mais

A imunogenicidade em adultos ≥ 56 anos de idade foi avaliada no estudo MET49, que comparou a imunogenicidade de **MenQuadfi**[®] com a vacina Menomune[®].

No estudo MET49, a idade média geral dos participantes que receberam **MenQuadfi**[®] foi de 66,9 anos. A faixa etária dos participantes era de 56 a 96 anos de idade. A resposta imune à vacina **MenQuadfi**[®] baseada na resposta sorológica de hSBA foi não inferior à da vacina Menomune[®] para todos os quatro sorogrupos. As porcentagens de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ aumentaram desde o período basal para todos os sorogrupos e nos dois grupos (veja a Tabela 8).

Em participantes de 56 a 64 anos de idade, participantes ≥ 65 anos, participantes de 65 a 74 anos e participantes ≥ 75 anos, as taxas de soroproteção foram comparáveis entre **MenQuadfi**[®] e Menomune[®] para o sorogrupo A e maiores nos sorogrupos C, Y e W nos participantes que receberam **MenQuadfi**[®] do que naqueles que receberam MenACWY. Nos participantes de 56 a 64 anos e ≥ 65 anos, os GMTs foram maiores para todos os sorogrupos naqueles que receberam **MenQuadfi**[®] do que naqueles que receberam MenACWY. Nos participantes de 65 a 74 anos de idade, os GMTs foram maiores nos sorogrupos C, Y e W e comparáveis ao sorogrupo A naqueles que receberam **MenQuadfi**[®] do que naqueles que receberam MenACWY. Nos participantes de ≥ 75 anos de idade, os GMTs foram maiores no sorogrupo C e comparáveis ao sorogrupo A, Y e W naqueles que receberam **MenQuadfi**[®] do que naqueles que receberam MenACWY.

No geral, para os adultos de ≥ 56 anos de idade, a não inferioridade imune, com base na resposta sorológica de hSBA, foi demonstrada para **MenQuadfi**[®] em comparação com Menomune[®] para todos os quatro sorogrupos. As estimativas pontuais dos desfechos imunes de soroproteção (hSBA $\geq 1:8$), sororesposta e GMTs (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) e as diferenças ou proporções observadas entre as duas vacinas administradas (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) em adultos mais velhos que nunca receberam vacina são resumidas na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à MenQuadfi[®] e Menomune[®] em adultos mais velhos e idosos que nunca receberam vacina 30 dias após a vacinação (Estudo MET49)

Desfecho do sorogrupo	MenQuadfi [®] (IC de 95%)	Menomune [®] (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi [®] - Menomune [®] (IC de 95%)	MenQuadfi [®] /Menomune [®] (IC de 95%)
A				
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	89,4 (86,1; 92,1) N=433	84,2 (80,4; 87,5) N=431	5,2 (0,6; 9,7)	
% resposta sorológica [§]	58,2 (53,4; 62,9) N=433	42,5 (37,7; 47,3) N=431	15,7 (9,08; 22,2)	
GMT de hSBA	55,1 (46,8; 65,0) N=433	31,4 (26,9; 36,7) N=431		1,75 (1,40; 2,20)
C				
% $\geq 1:8$	90,1 (86,9; 92,7)	71,0 (66,5; 75,2)	19,1 (13,9; 24,2)	

Desfecho do sorogrupo	MenQuadfi® (IC de 95%)	Menomune® (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi® - Menomune® (IC de 95%)	MenQuadfi®/Menomune® (IC de 95%)
(Soroproteção)	N=433	N=431		
% resposta sorológica [§]	77,1 (72,9; 81,0) N=433	49,7 (44,8; 54,5) N=431	27,5 (21,2; 33,5)	
GMT de hSBA	101 (83,8; 123) N=433	24,7 (20,7; 29,5) N=431		4,10 (3,16; 5,33)
W				
% ≥1:8 (Soroproteção)	77,4 (73,1; 81,2) N=433	63,1 (58,4; 67,7) N=431	14,3 (8,2; 20,2)	
% resposta sorológica [§]	62,6 (57,8; 67,2) N=433	44,8 (40,0; 49,6) N=431	17,8 (11,2; 24,2)	
GMT de hSBA	28,1 (23,7; 33,3) N=433	15,5 (13,0; 18,4) N=431		1,81 (1,42; 2,31)
Y				
% ≥1:8 (Soroproteção)	91,7 (88,7; 94,1) N=433	67,7 (63,1; 72,1) N=431	23,9 (18,8; 29,0)	
% resposta sorológica [§]	74,4 (70,0; 78,4) N=433	43,4 (38,7; 48,2) N=431	31,0 (24,6; 37,0)	
GMT de hSBA	69,1 (58,7; 81,4) N=433	21,0 (17,4; 25,3) N=431		3,30 (2,57; 4,23)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

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

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade.

[§]A não inferioridade geral seria demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral fosse >-10% para todos os quatro sorogrupos.

Resposta do reforço

O estudo MET56 comparou a imunogenicidade de uma dose de reforço de **MenQuadfi®** a uma dose de reforço de **Menactra®** em participantes com pelo menos 15 anos de idade e iniciados com a vacina meningocócica conjugada quadrivalente (VMC4; **Menveo®** ou **Menactra®**) 4 a 10 anos antes.

No período basal, o GMT e a soroproteção de hSBA e foram semelhantes para os sorogrupos A, C, W e Y.

A resposta sorológica para hSBA após uma dose de reforço de **MenQuadfi®** foi não inferior àquela após uma dose de reforço de **Menactra®** para todos os quatro sorogrupos.

As porcentagens de participantes com títulos de hSBA ≥ 1:8 aumentaram desde o período basal para todos os sorogrupos e nos dois grupos. As porcentagens foram comparáveis em **MenQuadfi®** e **Menactra®** para todos os sorogrupos (veja a Tabela 9).

Tabela 9: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à MenQuadfi® e Menactra® 30 dias após a vacinação de reforço (Estudo MET56)

Desfecho do sorogrupo	MenQuadfi® (IC de 95%)	Menactra® (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi® - Menactra® (IC de 95%)	MenQuadfi®/ Menactra® (IC de 95%)
A				
% ≥1:8 (Soroproteção)	100,0 (99,0; 100,0) N=384	99,0 (97,4; 99,7) N=389	1,0 (-0,1; 2,6)	
% resposta sorológica [§]	92,2 (89,0; 94,7) N=384	87,1 (83,4; 90,3) N=389	5,0 (0,735; 9,38)	
GMT de hSBA	497 (436; 568) N=384	296 (256; 343) N=389		1,68 (1,38; 2,05)
C				
% ≥1:8 (Soroproteção)	99,5 (98,1; 99,9) N=384	99,0 (97,4; 99,7) N=389	0,5 (-1,0; 2,1)	
% resposta sorológica [§]	97,1 (94,9; 98,6) N=384	91,8 (88,6; 94,3) N=389	5,4 (2,16; 8,76)	
GMT de hSBA	2.618 (2.227; 3.078) N=384	599 (504; 711) N=389		4,37 (3,45; 5,53)
W				
% ≥1:8 (Soroproteção)	100,0 (99,0; 100,0) N=384	99,7 (98,6; 100,0) N=389	0,3 (-0,8; 1,4)	
% resposta sorológica [§]	98,2 (96,3; 99,3) N=384	90,7 (87,4; 93,4) N=389	7,4 (4,30; 10,9)	
GMT de hSBA	1.747 (1.508; 2.025) N=384	723 (614; 853) N=389		2,42 (1,94; 3,01)
Y				
% ≥1:8 (Soroproteção)	99,7 (98,6; 100,0) N=384	99,5 (98,2; 99,9) N=389	0,3 (-1,0; 1,6)	
% resposta sorológica [§]	97,4 (95,3; 98,7) N=384	95,6 (93,1; 97,4) N=389	1,8 (-0,907; 4,55)	
GMT de hSBA	2.070 (1.807; 2.371) N=384	811 (699; 941) N=389		2,55 (2,09; 3,12)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

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

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade.

[§]A não inferioridade geral seria demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral fosse >-10% para todos os quatro sorogrupos

Ainda não estão disponíveis dados clínicos após a vacinação de reforço em sujeitos iniciados com **MenQuadfi®**.

Imunogenicidade da dose de reforço de **MenQuadfi®** em crianças (4 a 5 anos) vacinadas três anos antes (12 a 23 meses) com **MenQuadfi®** ou Nimenrix® como parte do estudo MET54* – estudo MET 62

*O estudo MET54 foi um estudo de fase II, randomizado, paralelo, aberto, com controle ativo e multicêntrico para comparar a segurança e imunogenicidade de **MenQuadfi®** com o comparador Nimenrix® em crianças pequenas (12-23 meses) na Finlândia.

O estudo MET62 avaliou a resposta de anticorpos de uma dose de reforço de **MenQuadfi®** em crianças de 4 a 5 anos de idade que haviam recebido uma dose única de **MenQuadfi®** ou Nimenrix® três anos antes, quando tinham 12 a 23 meses de idade no estudo MET54.

No Dia 30 (pós-dose de reforço), o GMT e a soroproteção de hSBA para todos os quatro sorogrupos meningocócicos foram mais altas do que no Dia 0 (pré-dose de reforço) em ambos os grupos do estudo. Para o sorogrupo C, o GMT e a soroproteção de hSBA foi maior em crianças previamente vacinadas com **MenQuadfi®** do que no grupo Nimenrix®, enquanto que, para os sorogrupos A, Y e W, os resultados foram comparáveis aos previamente vacinadas com Nimenrix®.

No Dia 30 (pós-reforço), as porcentagens de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ para os sorogrupos A, C e Y foram 100% para ambos os grupos previamente vacinados e comparáveis para o sorogrupo W (97,5%) em crianças anteriormente vacinadas com **MenQuadfi®** versus 100% em crianças anteriormente vacinadas com Nimenrix®. Após a dose de reforço, as taxas de soroproteção (títulos de hSBA $\geq 1:8$) foram quase 100% para todos os sorogrupos no estudo MET62.

As porcentagens de participantes com uma resposta sorológica à vacina (medida por ensaio bactericida sérico usando complemento humano – hSBA) foram comparáveis em ambos os grupos de estudo para todos os sorogrupos (veja a Tabela 10).

Tabela 10: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas 30 dias após a vacinação de reforço com **MenQuadfi® em crianças (4 a 5 anos) vacinadas três anos antes (12 a 23 meses) com **MenQuadfi®** ou Nimenrix® como parte do estudo MET54* (Estudo MET 62)****

Desfecho do sorogrupo	Dose de reforço MenQuadfi® com MenQuadfi® vacinado anteriormente (IC de 95%)	Dose de reforço MenQuadfi® com Nimenrix® vacinado anteriormente (IC de 95%)	Dose de reforço MenQuadfi® com MenQuadfi® + Nimenrix® vacinado anteriormente (IC de 95%)
A			
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	100 (91.2; 100) N=40	100 (92.0; 100) N=44	100 (95.7; 100) N=84
% resposta sorológica	100 (91.2; 100) N=40	95.5 (84.5; 99.4) N=44	97.6 (91.7; 99.7) N=84
GMT de hSBA	763 (521; 1117)	659 (427; 1017)	706 (531; 940)

	N=40	N=44	N=84
C			
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	100 (91.2; 100) N=40	100 (92.0; 100) N=44	100 (95.7; 100) N=84
% resposta sorológica	95.0 (83.1; 99.4) N=40	100 (92.0; 100) N=44	97.6 (91.7; 99.7) N=84
GMT de hSBA	5894 (4325; 8031) N=40	1592 (1165; 2174) N=44	2969 (2293; 3844) N=84
W			
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	97.5 (86.8; 99.9) N=40	100 (92.0; 100) N=44	98.8 (93.5; 100) N=84
% resposta sorológica	97.5 (86.8; 99.9) N=40	100 (92.0; 100) N=44	98.8 (93.5; 100) N=84
GMT de hSBA	2656 (1601; 4406) N=40	3444 (2387; 4970) N=44	3043 (2248; 4120) N=84
Y			
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	100 (91.2; 100) N=40	100 (92.0; 100) N=44	100 (95.7; 100) N=84
% resposta sorológica	100 (91.2; 100) N=40	100 (92.0; 100) N=44	100 (95.7; 100) N=84
GMT de hSBA	2013 (1451; 2792) N=40	2806 (2066; 3813) N=44	2396 (1919; 2991) N=84

*Identificador do estudo clínico: NCT03205358

**Identificador do estudo clínico: NCT03476135

N: número de participantes no conjunto de análise de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

Resposta sorológica à vacina: o título é $< 1:8$ na avaliação inicial com título pós vacinação $\geq 1:8$ na avaliação inicial com um aumento ≥ 4 vezes na pós vacinação.

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

Vacinas administradas concomitantemente

O MET57 foi realizado em crianças pequenas que nunca receberam vacina meningocócica para avaliar a eficácia de **MenQuadfi**[®] administrada concomitantemente com a vacina MMR, vacina contra varicela, vacina VPC e vacina DTaP-IPV-HB-Hib e não mostrou interferência clinicamente relevante nas respostas de anticorpos a cada um dos antígenos. No geral, o perfil de imunogenicidade de **MenQuadfi**[®] administrada isolada foi comparável à **MenQuadfi**[®] administrada concomitantemente com vacinas pediátricas licenciadas (MMR+V, DTaP-IPV-HB-Hib ou VPC).

Um estudo de fase II (MET50) foi realizado em crianças e adolescentes que nunca receberam a vacina meningocócica para avaliar a eficácia de **MenQuadfi**[®] administrada concomitantemente com as vacinas Tdap e HPV.

As respostas antipertussis para a vacina Tdap administrada concomitantemente com a vacina **MenQuadfi**[®] e HPV *versus* a vacina Tdap administrada concomitantemente com a vacina contra HPV eram não inferiores ao antígeno PT e não apresentavam não inferioridade para os antígenos FHA, PRN e FIM. As taxas de resposta à vacina foram robustas e comparáveis entre os dois grupos. Esta tendência está de acordo com os dados disponíveis com as vacinas meningocócicas conjugadas quadrivalentes existentes. Como não existem correlatos sorológicos estabelecidos de proteção para a coqueluche, as implicações clínicas das respostas ao antígeno da coqueluche observadas são desconhecidas.

Imuno persistência

O MET62 avaliou a persistência de anticorpos (dose pré reforço-Dia 0) dos sorogrupos A, C, Y e W antes de uma dose de reforço ser administrada em crianças de 4 a 5 anos de idade que haviam recebido uma dose única de **MenQuadfi**[®] ou Nimenrix[®] 3 anos antes, quando tinham 12 a 23 meses de idade, no estudo MET54.

No Dia 30 (pós dose primária) do MET54, o GMT do hSBA para os sorogrupos C e W foram maiores e o GMT do hSBA para os sorogrupos A e Y foi comparável em crianças vacinadas anteriormente com **MenQuadfi**[®] do que em crianças vacinadas anteriormente com Nimenrix[®].

No Dia 0 (pré reforço) do MET62, o GMT do hSBA para os sorogrupos C, Y e W foram maiores e o GMT do hSBA para o sorogrupo A foi comparável em crianças vacinadas anteriormente com **MenQuadfi**[®] do que em crianças vacinadas anteriormente com Nimenrix[®].

Para todos os sorogrupos, o GMT do hSBA foi mais alto no Dia 30 após a dose primária (MET54) do que no Dia 0 (MET62) tanto para crianças vacinadas anteriormente com **MenQuadfi**[®] quanto para crianças vacinadas anteriormente com Nimenrix[®]. No entanto, o GMT pré reforço (MET62) foi maior do que a dose pré-primária (MET54), indicativo de persistência de longo prazo da resposta imune (veja a Tabela 11).

Tabela 11: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à **MenQuadfi[®] e Nimenrix[®] para vacinação primária no MET54 e vacinação de reforço no MET 62 – Conjunto de análise completo para persistência (Estudo MET 62) ***

	Dose de reforço MenQuadfi [®] com MenQuadfi [®] vacinado anteriormente (IC de 95%)	Dose de reforço MenQuadfi [®] com Nimenrix [®] vacinado anteriormente (IC de 95%)	Dose de reforço MenQuadfi [®] com MenQuadfi [®] + Nimenrix [®] vacinado anteriormente (IC de 95%)

Sorogrupo	Timepoint	N=41-42	N=47-49	N=88-91
A	Dia0 MET54	3.68 (3.12; 4.33)	3.67 (3.15; 4.29)	3.68 (3.29; 4.10)
	Dia30 MET54	83.3 (63.9; 109)	49.6 (32.1; 76.7)	63.0 (48.3; 82.2)
	Dia0 MET62	11.9 (8.11; 17.4)	14.7 (10.7; 20.2)	13.3 (10.5; 17.0)
	Dia30 MET62	755 (520; 1097)	629 (418; 948)	685 (521; 901)
C	Dia0 MET54	2.48 (2.04; 3.01)	2.30 (2.12; 2.50)	2.38 (2.16; 2.63)
	Dia30 MET54	594 (445; 793)	29.4 (20.1; 43.1)	118 (79.3; 175)
	Dia0 MET62	103 (71.7; 149)	11.6 (7.28; 18.3)	31.8 (21.9; 46.1)
	Dia30 MET62	5744 (4230; 7800)	1618 (1204; 2172)	2919 (2278; 3741)
W	Dia0 MET54	2.00 (NC; NC)	2.12 (2.00; 2.24)	2.06 (2.00; 2.12)
	Dia30 MET54	71.8 (53.3; 96.7)	40.1 (30.6; 52.6)	52.5 (42.7; 64.5)
	Dia0 MET62	50.0 (35.9; 69.5)	21.2 (14.6; 30.9)	31.5 (24.2; 41.0)
	Dia30 MET62	2776 (1682; 4584)	3235 (2278; 4594)	3013 (2246; 4041)
Y	Dia0 MET54	2.17 (1.95; 2.42)	2.27 (2.05; 2.52)	2.23 (2.07; 2.40)
	Dia30 MET54	105 (73.9; 149)	75.8 (54.2; 106)	88.1 (69.3; 112)
	Dia0 MET62	32.5 (24.8; 42.7)	18.2 (13.8; 24.0)	23.8 (19.4; 29.1)
	Dia30 MET62	2048 (1486; 2823)	2710 (2022; 3633)	2379 (1920; 2947)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

NC: não computado

*MET62 – NCT03476135

No Dia 30 (pós-dose primária) no MET54, as porcentagens de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ foram comparáveis em ambos os grupos de estudo para todos os sorogrupos.

No Dia 0 (pré reforço) no MET62, a porcentagem de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ para o sorogrupo C foi maior em crianças previamente vacinadas com **MenQuadfi®** do que em crianças previamente vacinadas com Nimenrix® e comparável para os sorogrupos A, Y e W.

As porcentagens de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ foram maiores no Dia 30 (pós dose primária) no MET54 do que no Dia 0 (pré reforço) no MET62 para o sorogrupo A em crianças previamente vacinadas com **MenQuadfi®** e no sorogrupo C em crianças previamente vacinadas com Nimenrix®. Para todos os outros sorogrupos, as porcentagens de participantes com títulos meningocócicos de hSBA $\geq 1:8$ foram comparáveis no Dia 30 (pós dose primária) no MET 54 e no Dia 0 (pré reforço) no MET62 para ambos os grupos do estudo (veja a tabela 12).

Tabela 12: Comparação das respostas de persistência de anticorpos bactericidas ao pré-reforço em crianças (4-5 anos) previamente vacinadas com MenQuadfi® ou Nimenrix® três anos antes no MET54* (12-23 meses de idade) (Estudo MET 62) **

Desfecho por sorogrupo	Dose de reforço MenQuadfi® com MenQuadfi® vacinado anteriormente (IC de 95%)		Dose de reforço MenQuadfi® com Nimenrix® vacinado anteriormente (IC de 95%)		Dose de reforço MenQuadfi® com MenQuadfi® + Nimenrix® vacinado anteriormente (IC de 95%)	
	Dia 30 – Pós primeira dose *	Dia 0 – Pre-dose de reforço**	Dia 30 – Pós primeira dose *	Dia 0 – Pre-dose de reforço**	Dia 30 – Pós primeira dose *	Dia 0 – Pre-dose de reforço**
A						
% ≥1:8 (Soroproteção)	97.6 (87.4; 99.9) N=42	66.7 (50.5; 80.4) N=42	89.8 (77.8; 96.6) N=49	83.7 (70.3; 92.7) N=49	93.4 (86.2; 97.5) N=91	75.8 (65.7; 84.2) N=91
GMT	83.3 (63.9; 109) N=42	11.9 (8.11; 17.4) N=42	49.6 (32.1; 76.7) N=49	14.7 (10.7; 20.2) N=49	63.0 (48.3; 82.2) N=91	13.3 (10.5; 17.0) N=91
C						
% ≥1:8 (Soroproteção)	100 (91.6; 100) N=42	100 (91.6; 100) N=42	87.8 (75.2; 95.4) N=49	57.1 (42.2; 71.2) N=49	93.4 (86.2; 97.5) N=91	76.9 (66.9; 85.1) N=91
GMT	594 (445; 793) N=42	103 (71.7; 149) N=42	29.4 (20.1; 43.1) N=49	11.6 (7.28; 18.3) N=49	118 (79.3; 175) N=91	31.8 (21.9; 46.1) N=91
W						
% ≥1:8 (Soroproteção)	100 (91.6; 100) N=42	97.6 (87.4; 99.9) N=42	95.9 (86.0; 99.5) N=49	83.7 (70.3; 92.7) N=49	97.8 (92.3; 99.7) N=91	90.1 (82.1; 95.4) N=91
GMT	71.8 (53.3; 96.7) N=42	50.0 (35.9; 69.5) N=42	40.1 (30.6; 52.6) N=49	21.2 (14.6; 30.9) N=49	52.5 (42.7; 64.5) N=91	31.5 (24.2; 41.0) N=91
Y						
% ≥1:8 (Soroproteção)	100 (91.6; 100) N=42	97.6 (87.4; 99.9) N=42	100 (92.7; 100) N=49	89.8 (77.8; 96.6) N=49	100 (96.0; 100) N=91	93.4 (86.2; 97.5) N=91
GMT	105 (73.9; 149) N=42	32.5 (24.8; 42.7) N=42	75.8 (54.2; 106) N=49	18.2 (13.8; 24.0) N=49	88.1 (69.3; 112) N=91	23.8 (19.4; 29.1) N=91

*MET54 - NCT03205358: Pós primeira dose = Dia 30 no MET54

**MET62 - NCT03476135: Pré dose de reforço = Dia 0 no MET62

N: número de participantes no conjunto de análise de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A doença meningocócica invasiva (IMD) é causada pela bactéria *N. meningitidis*, um diplococo gram-negativo encontrado exclusivamente em humanos. A presença de anticorpos meningocócicos bactericidas anti-capsulares tem sido associada à proteção do IMD. **MenQuadfi**[®] induz a produção de anticorpos bactericidas específicos para os polissacarídeos capsulares dos sorogrupos A, C, W e Y de *N. meningitidis*.

População Especial

Pacientes pediátricos: A segurança e eficácia da administração de **MenQuadfi**[®] em pacientes com menos de 12 meses de idade não foram estabelecidas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MenQuadfi[®] é contraindicada em qualquer pessoa com uma reação de hipersensibilidade sistêmica conhecida a qualquer componente da **MenQuadfi**[®] ou após administração anterior da vacina ou de uma vacina que contenha os mesmos componentes (consulte COMPOSIÇÃO e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tratamento de reações alérgicas agudas: Observação e tratamento médico adequados devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de um evento anafilático após a administração da vacina.

Proteção: Como em qualquer vacina, a vacinação com **MenQuadfi**[®] pode não proteger todos os indivíduos que recebem a vacina.

Doença febril aguda grave: A vacinação deve ser adiada em indivíduos que sofrem de uma doença febril aguda grave. No entanto, a presença de uma infecção menor, como o resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Síncope: A síncope, as vezes associada com movimentos tonico-clônicos e outras reações tipo convulsões, pode ocorrer após ou mesmo antes de qualquer vacinação como resposta psicogênica à agulha da injeção. Devem existir procedimentos para evitar quedas e lesões e gerenciar a síncope.

Síndrome de Guillain-Barré: A síndrome de Guillain-Barré (SGB) foi relatada em relação temporal após a administração de outra vacina meningocócica quadrivalente polissacarídica conjugada. A decisão do profissional de saúde de administrar **MenQuadfi**[®] a pessoas com histórico de GBS deve levar em consideração os benefícios esperados e os riscos potenciais.

Imunocompetência alterada: Resposta imunológica reduzida: Alguns indivíduos com imunocompetência alterada, incluindo alguns que recebem terapia imunossupressora, podem ter respostas imunológicas reduzidas ao **MenQuadfi**[®].

Deficiência de Complemento: As pessoas com certas deficiências de complemento e as pessoas que recebem tratamento que inibe a ativação terminal do complemento (por exemplo, eculizumab) apresentam risco aumentado de doença invasiva causada por *N. meningitidis*, incluindo doença invasiva causada pelos sorogrupos A, C, W e Y, mesmo se eles desenvolvem anticorpos após a vacinação com **MenQuadfi**[®] (ver seção 3. Características farmacológicas).

Imunização do tétano: A imunização com **MenQuadfi®** não substitui a imunização rotineira contra o tétano.

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

MenQuadfi® não deve ser administrada via subcutânea, intravascular ou intradérmica.

REPRODUÇÃO

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (Categoria B)

Gravidez: Dados limitados estão disponíveis sobre o uso de **MenQuadfi®** em mulheres grávidas. No entanto, não é possível tirar conclusões sobre se **MenQuadfi®** é ou não seguro para uso durante a gravidez.

Um estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento foi realizado em coelhos fêmeas. Os animais receberam uma dose humana completa de **MenQuadfi®** (0,5 mL) em duas ocasiões antes do acasalamento e três vezes durante a gestação. O estudo não mostrou efeitos adversos no desenvolvimento embrião-fetal (incluindo uma avaliação da teratogenicidade) ou no desenvolvimento pós-natal precoce.

MenQuadfi® deve ser usada durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais para a mãe superarem os riscos potenciais, incluindo os para o feto.

Lactação: Não existem dados disponíveis sobre a presença de **MenQuadfi®** no leite humano, produção de leite ou os efeitos no lactente. Não é possível tirar conclusões sobre se o **MenQuadfi®** é ou não seguro para uso durante a amamentação. A **MenQuadfi®** deve ser utilizada durante a amamentação apenas se os benefícios potenciais para a mãe superarem os riscos potenciais, incluindo aqueles para a criança amamentada.

Fertilidade: Um estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento foi realizado em coelhos fêmeas. Os animais receberam uma dose humana completa (0,5 mL) de **MenQuadfi®** em duas ocasiões antes do acasalamento e três vezes durante a gestação. Não houve efeitos no desempenho do acasalamento ou na fertilidade feminina. Nenhum estudo foi realizado sobre fertilidade masculina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

MenQuadfi® não deve ser misturada com nenhuma outra vacina no mesmo frasco para injetáveis.

Se a **MenQuadfi® precisar ser administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, a imunização deve ser realizada em membros diferentes.**

As respostas anti-pertussis após a vacina Tdap administrada concomitantemente com a vacina **MenQuadfi®** e HPV versus Tdap administrada concomitantemente com a vacina HPV não atingiram a não inferioridade para os antígenos FHA, PRN e FIM. Como não existem correlatos sorológicos estabelecidos de proteção para a coqueluche, as implicações clínicas das respostas ao antígeno da coqueluche observadas são desconhecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar sob refrigeração entre 2°C a 8°C. Não congelar.

Prazo de validade: 36 meses da data de fabricação, se armazenado entre 2°C a 8°C.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

MenQuadfi® é uma solução líquida, incolor em frascos-ampola de dose unitária sem conservantes. A vacina deve ser inspecionada visualmente para material particulado ou aparência física antes da administração. Não utilize o conteúdo se houver.

Descarte qualquer produto não utilizado.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MenQuadfi® deve ser administrado como uma injeção de dose única de 0,5 mL apenas pela via intramuscular.

- Vacinação Primária: Indivíduos com 12 meses de idade ou mais recebem uma dose única.
- Vacinação de reforço: Uma dose única de 0,5 mL de **MenQuadfi®** pode ser usada como dose de reforço aos indivíduos que receberam anteriormente a vacina monovalente MenC conjugada ou outra vacina meningocócica quadrivalente contendo os mesmos sorogrupos.

Não há dados disponíveis ainda que indiquem a necessidade ou o momento de uma dose de reforço de **MenQuadfi®** para indivíduos que foram vacinados primariamente com **MenQuadfi®**.

Consulte as recomendações locais sobre a necessidade e o momento de uma dose de reforço.

Os dados de persistência de anticorpos a longo prazo após a vacinação com **MenQuadfi®** ainda não estão disponíveis.

Método de uso:

MenQuadfi® deve ser administrado como uma injeção única de 0,5 mL por via intramuscular na região deltoide ou na coxa anterolateral, dependendo da idade e massa muscular do paciente.

Consulte a Seção 6 - Interações medicamentosas para administração concomitante com outras vacinas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

- Vacinação primária

Crianças de 12 a 23 meses de idade

O local da injeção e as reações sistêmicas mais relatadas ($\geq 10\%$) dentro de 7 dias após a administração de **MenQuadfi®** em crianças que nunca receberam a vacina meningocócica foram sensibilidade (40,3%), eritema (40,3%) e inchaço (20,8%) no local da injeção, e irritabilidade (47,5%), choro anormal (35,0%), perda de apetite (29,7%) e sonolência (21,1%).

O local de injeção e as reações sistêmicas mais relatadas ($\geq 10\%$) em 7 dias após a administração de **MenQuadfi®** em crianças previamente vacinadas com a vacina monovalente MenC conjugada foram sensibilidade (27,1%), eritema (25,6%) e inchaço (17,2%) na injeção local e irritabilidade (37,4%), perda de apetite (27,6%), choro anormal (23,6%), sonolência (25,1%) e febre (11,3%). Estas reações adversas, no geral, foram de intensidade leve ou moderada.

Crianças de 2 a 9 anos de idade

O local da injeção e as reações sistêmicas mais relatadas ($\geq 10\%$) dentro de 7 dias após a administração de **MenQuadfi**[®] foram dor (38,6%), eritema (22,6%) e inchaço (13,8%) no local da injeção e mal-estar (21,1%), mialgia (20,1%) e cefaleia (12,5%). Estas reações adversas, no geral, foram de intensidade leve ou moderada.

Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade

O local da injeção e as reações sistêmicas mais relatadas ($\geq 10\%$) dentro de 7 dias após a administração de **MenQuadfi**[®] foram dor no local da injeção (34,8% -45,2%), mialgia (27,4% -35,3%), dor de cabeça (26,5% -30,2%) e mal-estar (19,4% -26,0%). Estas reações adversas, no geral, foram de intensidade leve ou moderada.

Adultos de 18 a 55 anos de idade

O local da injeção e as reações sistêmicas ($\geq 10\%$) mais notificadas nos 7 dias após a administração de **MenQuadfi**[®] foram dor no local da injeção (41,9%), mialgia (35,6%), cefaleia (29,0%) e mal-estar (22,9%). Estas reações adversas, no geral, foram de intensidade leve ou moderada.

Adultos maiores de 56 anos de idade

O local da injeção e as reações sistêmicas mais relatadas nos 7 dias após a administração de **MenQuadfi**[®] foram dor no local da injeção (25,5%), mialgia (21,9%), cefaleia (19,0%) e mal-estar (14,5%). Estas reações adversas geralmente foram de intensidade leve ou moderada.

• **Vacinação de reforço**

As taxas de reações adversas após uma dose de reforço de **MenQuadfi**[®] em adolescentes e adultos com pelo menos 15 anos de idade que receberam uma dose primária de outra vacina meningocócica quadrivalente contendo os mesmos serogrupos 4 a 10 anos antes foram comparáveis àquelas observadas entre adolescentes e adultos que recebeu uma dose primária de **MenQuadfi**[®]. As reações adversas solicitadas mais notificadas ($\geq 10\%$) nos 7 dias após a vacinação de reforço **MenQuadfi**[®] foram dor no local da injeção (44,7%) e cefaleia (37,9%), mialgia (36,7%) e mal-estar (27,6%). Estas reações adversas, no geral, foram de intensidade leve ou moderada.

Lista tabulada de reações adversas

As seguintes reações adversas, conforme listadas abaixo, foram identificadas em estudos clínicos realizados com **MenQuadfi**[®] quando administrada isoladamente a indivíduos com 2 anos de idade ou mais. O perfil de segurança observado em crianças de 12 a 23 meses é apresentado na seção população pediátrica.

As reações adversas são listadas pela classe de sistemas de órgãos do MedDRA sob as classes de frequência, usando a seguinte convenção de classificação:

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

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

Incomum ($\geq 1/100$ a $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/100$ a $< 1/1.000$).

Tabela 13: Resumo tabulado das Reações adversas após a administração de MenQuadfi[®] em indivíduos com 2 anos de idade ou mais

Classes de sistemas de órgãos do MedDRA	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Raro	Linfadenopatia
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia
	Incomum	Tontura
Distúrbios gastrointestinais	Incomum	Vômito, Náusea
	Raro	Diarreia, Dor no estômago
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Raro	Urticaria, Prurido e Erupções cutâneas
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	Mialgia
	Raro	Dor nas extremidades
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum	Mal-estar, Dor no local da injeção
	Comum	Febre, Reações no local da injeção (inchaço, eritema)
	Incomum	Fadiga, Reações no local da injeção (prurido, calor, hematomas, erupção cutânea)
	Raro	Calafrios, dor axillar, Endurecimento do local de injeção

População pediátrica

O perfil de segurança de **MenQuadfi**[®] em crianças e adolescentes de 2 a 17 anos de idade foi geralmente comparável ao dos adultos. Foram relatados eritema no local da injeção e inchaço no local da injeção **MenQuadfi**[®] com mais frequência em crianças de 2 a 9 anos de idade (muito comum) do que nas faixas etárias mais velhas.

Em crianças de 12 a 23 meses de idade, foram relatados eritema no local da injeção, inchaço (muito comum) no local da injeção **MenQuadfi**[®], vômito (comum) e diarreia (comum) com mais frequência do que nas faixas etárias mais velhas. As seguintes reações, listadas na tabela abaixo, foram reportadas após a administração de **MenQuadfi**[®] em crianças durante os estudos clínicos:

Classes de sistemas de órgãos do MedDRA	Frequência	Reações adversas
Distúrbios metabólicos e de nutrição	Muito comum	Falta de apetite
Distúrbios psiquiátricos	Muito comum	Irritabilidade
	Incomum	Insônia
Distúrbios do Sistema nervoso	Muito comum	Sonolência
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Vômito e diarreia
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Incomum	Urticaria
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum	Choro anormal, Reações no local da injeção (endurecimento/dor, eritema, inchaço)
	Comum	Febre
	Incomum	Reações no local da injeção (prurido, endurecimento, hematomas, erupção cutânea)

População idosa

No geral, o mesmo local de injeção e reações adversas sistêmicas, mas em frequências mais baixas, foram observados dentro de 7 dias após a vacinação com uma dose única de **MenQuadfi**[®] em adultos mais velhos (56 anos de idade ou mais) do que em adultos mais jovens (18 a 55 anos), exceto pelo prurido no local da injeção, que era comum em adultos mais velhos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhuma informação central.

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.8326.0470

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson - CRF-SP nº 40.796

Fabricado por:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater - EUA

Registrado e Importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP

CNPJ: 10.588.595/0010-92



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada em 19/09/2022.

IB211021A

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/05/2022	4236307/22-7	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/02/2021	1128892/18-2	10370 – PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvime nto Individual	01/02/2021	Primeira emissão	VP/VPS	SOL INJ CT 1 FR VD TRANS X 0,5 ML
03/06/2022	4252918/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/06/2022	4252918/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/06/2022	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	SOL INJ CT 1 FR VD TRANS X 0,5 ML

—	—	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	—	—	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	—	NA (editorial)	VP/VPS	SOL INJ CT 1 FR VD TRANS X 0,5 ML
---	---	--	---	---	--	---	----------------	--------	---