English

Meningococcal (A, C, Y, W, X) Polysaccharide Conjugate Vaccine (Freeze-Dried)

MenFive

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT
MenFive Meningococcal (A, C, Y, W, X) Polysaccharide Conjugate Vaccine (Freeze-Dried)

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
Each dose (0.5 ml) contains:
5 µg of each Meningococcal A, C, Y, W, and X polysaccharide individually conjugated to a carrier protein. The serogroup A and X polysaccharides are conjugated to purified tetanus toxoid (TT) and the serogroup C, W, and Y polysaccharides are conjugated to recombinant CRM197 (cross-reactive material 197, a nontoxic mutant of diphtheria toxin) protein.

Name of Ingredients	Quantity per dose (0.5 ml) after reconstitution
N. meningitidis group A polysaccharide Conjugated to TT	5 µg
N. meningitidis group C polysaccharide Conjugated to CRM197	5 µg
N. meningitidis group Y polysaccharide Conjugated to CRM197	5 µg
N. meningitidis group W polysaccharide Conjugated to CRM197	5 µg
N. meningitidis group X polysaccharide Conjugated to TT	5 µg
Purified Tetanus toxoid	7.8 to 33.4 µg
Recombinant CRM197	11.7 to 50.1 µg

For the full list of excipients, see section 6.1

3 PHARMACEUTICAL FORM
MenFive is a freeze-dried formulated vaccine available in two presentations viz. 5-dose vial and single-dose vial. The freeze-dried vaccine is to be reconstituted with provided diluent i.e. 0.9% sodium chloride prior to the administration.
5-dose vial:
For the preparation of **MenFive**, the 5-dose vaccine vial is reconstituted with 2.5 ml of provided diluent i.e. 0.9% sodium chloride.
Single dose vial:
For the preparation of the of **MenFive**, the single-dose vaccine vial is reconstituted with 0.5 ml of provided diluent i.e. 0.9% sodium chloride.
Neither the vaccine nor the diluent contains any preservative.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications
MenFive is indicated for active immunization of individuals aged 9 months to 85 years against invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, Y, W, and X.

4.2 Posology and method of administration
Posology
MenFive vaccination course consists of single dose of 0.5 ml.
Method of administration
MenFive is for intramuscular (IM) injection only, preferably in the deltoid muscle. In children below 5 years of age, anterolateral aspect of thigh may be used as alternate site if injection in deltoid muscle is not feasible. For instructions on administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications
Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and special precautions for use
Hypersensitivity including anaphylaxis
As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available. Anaphylactic, anaphylactoid or other allergic type reactions are theoretically possible following administration of **MenFive**.
Concurrent illness
As with other vaccines, administration of **MenFive** should be postponed in individuals suffering from an acute severe febrile illness. Any body temperature ≥ 38°C or active infection is reason to delay immunization.
Risk of bleeding with intramuscular administration
As with other intramuscular injections, **MenFive** should be given with caution to individuals with thrombocytopenia, any coagulation disorder or to persons on anticoagulation therapy, because bleeding or bruising may occur following an intramuscular administration in these individuals.
Immunocompromised individuals
No safety or efficacy data are available for the administration of **MenFive** to individuals living with HIV infection. Practitioners should evaluate the potential risks and benefits of administering the vaccine in these populations, considering the fact that subjects living with HIV infection are at increased risk for meningococcal disease. It is not known whether individuals with impaired immune responsiveness, including individuals receiving immunosuppressant therapy, will elicit the same response as immunocompetent individuals to the vaccine regimen.
Syncope
Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination especially in adolescents as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.
Duration of protection
Though there was a decline in antibody titers at one year after vaccination, the titers were still significantly higher in the **MenFive** group as compared to control group (See section 5.1 Pharmacodynamic Properties).
Protection against meningococcal disease
As with any vaccine, vaccination with **MenFive** may not protect all vaccine recipients (See section 5.1). **MenFive** will only confer protection against *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, W, Y and X. **MenFive** will not protect from meningitis caused by any other *Neisseria meningitidis* serogroups, other bacteria, viruses, fungi, mycobacteria etc.
Effect of **MenFive** on anti-tetanus and anti-diphtheria antibody concentrations
Although an increase of the anti-tetanus toxoid and anti-diphtheria antibody concentrations were observed following vaccination with **MenFive**, it does not substitute for routine tetanus and diphtheria vaccination.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
The safety, immunogenicity and non-interference of **MenFive** with other concomitant routine EPI vaccines such as measles, rubella and yellow fever has been evaluated in infants 9 to 11 months of age. The data supports co-administration of these vaccines.
Concomitant vaccines should always be administered at separate injection sites and preferably contralateral.
Concomitant administration of **MenFive** with other vaccines than those listed above has not been studied.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation
Fertility
Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to female fertility.
Pregnancy
MenFive has not been evaluated in pregnant women.
Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryo/fetal development, parturition or post-natal development (See section 5.3).
Administration of **MenFive** in pregnancy should only be considered when the potential benefits outweigh any potential risks for the mother and fetus.
Breastfeeding
It is unknown whether **MenFive** is excreted in human milk.

4.7 Effects on ability to drive and use machines
MenFive is unlikely to affect the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects
Summary of the safety profile:
The overall safety of MenFive is based on an analysis of data from five clinical trials (ACYWX-01, ACYWX-02, ACYWX-03, ACYWX-04 and DMID 20-0024) conducted in the US, Mali, The Gambia and India.

Table 1: Overview of the clinical studies

Study identification	Study country	Study Design	Population (age) Schedule of vaccination	Study groups	Number of participants
ACYWX-01	United States	Randomized, Single Center, Three-Arm, Active-Controlled, Observer-Blind Study	Adults (18-45 years inclusive)	Adjuvanted **MenFive**	20
			Schedule of vaccination: 1 dose on Day 0	Non-adjuvanted **MenFive***	20
				MenACWY-D	20
ACYWX-02	Mali	Randomized, Single Center, Three-Arm, Active-Controlled, Observer-Blind Study	Children (12-16 months inclusive)	Non-adjuvanted **MenFive**	149
			Schedule of vaccination: 2 doses on Day 0 and Day 84	Adjuvanted **MenFive**	150
				MenACWY-D	76
ACYWX-03	Mali and The Gambia	Randomized, Multi-Center, Two-Arm, Active-Controlled, Observer-Blind Study	Adults (18-29 years inclusive)	**MenFive**	400
				MenACWY-D	200
			Adolescents (11-17 years inclusive)	**MenFive**	400
				MenACWY-D	200
			Children (2-10 years inclusive)	**MenFive**	400
				MenACWY-D	200
			Schedule of vaccination: 1 dose on Day 0		
ACYWX-04	India	Randomized, Multi-Center, Two-Arm, Active-Controlled, Observer-Blind Study	Adults (18-85 years inclusive)	**MenFive**	1233
			Schedule of vaccination: 1 dose on Day 0	MenACWY-D	407
DMID 20-0024	Mali	Randomized, single site, blinded non-inferiority trial	Infants aged 9 months (eligibility 9-11 months)	**MenFive**	400
				MenACWY-TT	200

MenACWY-D: Menactra® manufactured by: Sanofi Pasteur Inc, USA
MenACWY-TT: Nimenrix® manufactured by: Pfizer, Belgium

* As there were no significant differences in the reactogenicity and safety profile of the 2 formulations of **MenFive** (adjuvanted and non-adjuvanted), the data from the adjuvanted formulation are considered as supportive with respect to the reactogenicity and safety profile of the MenFive.

Demographic characteristics were generally similar among participants who received **MenFive** and those who received control vaccine.
The total number of doses of **MenFive** administered to participants from 9 months to 85 years of age is 3461 (of which 3146 were the non-adjuvanted formulation).
Adverse drug reactions
Adverse drug reactions (ADRs) are organised by MedDRA System Organ Class (SOC). Within each SOC, preferred terms are arranged by decreasing frequency and then by decreasing seriousness. Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1000); very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from available data).

Table 2: Adverse drug reactions

MedDRA SOC	Frequency	Adverse reactions
Nervous system disorders	Very common	Headache#
	Common	Irritability*
	Uncommon	Somnolence*
Gastrointestinal disorders	Common	Diarrhea
	Uncommon	Vomiting
Metabolism and nutrition disorders	Common	Anorexia
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Myalgia#, arthralgia#
General disorders and administration site conditions	Very common	Injection site pain/tenderness
	Common	Injection site swelling/induration, Pyrexia$, fatigue#
	Uncommon	Injection site erythema

* In children below 6 years of age
# In participants ≥6 years of age
$ Pyrexia includes feverish and fever

4.9 Overdose
No case of overdose is reported.
There is no specific treatment for an overdose with **MenFive**. In the event of an overdose, the individual should be monitored and provided with supportive treatment as per the medical judgement of the physician.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties
Pharmacotherapeutic group:
Vaccines, Bacterial vaccines, Meningococcal vaccines, ATC code: J07AH
Mechanism of action
Anti-capsular meningococcal antibodies protect against meningococcal disease via complement mediated bactericidal activity. **MenFive** induces the production of bactericidal antibodies against capsular polysaccharides of *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, W, Y, and X when measured by rabbit Serum Bactericidal Assay (rSBA).
Immunogenicity data from the clinical studies:
Immunogenicity data from 5 clinical studies (study design overview presented in Table 1) is summarized below. The functional measure of immunogenicity used in all these studies was a rSBA which measures the ability of antibodies, in concert with rabbit complement, to kill meningococci. Seroresponse was defined as a post-immunization rSBA titer ≥ 32 for participants with pre immunization rSBA titer < 8, or a ≥ 4-fold increase over baseline for participants with pre-immunization rSBA titer ≥ 8.
Study ACYWX-01 (Adults: 18-45 years age)
The seroresponse rate against serogroups A, C, W and Y was high (≥70%) in all treatment groups, while for serogroup X, seroresponse was observed in 95.0% of participants in the adjuvanted **MenFive** group, 85.0% in the non-adjuvanted **MenFive** group, and 5.0% in the MenACWY-D group (Table 3).

Table 3: Seroresponse rates against serogroups A, C, Y, W and X, 28 days after vaccination - Per protocol population (Study ACYWX-01)

Serogroup	Non-adjuvanted MenFive (N=20) n (%) (95% CI)	Adjuvanted MenFive (N=20) n (%) (95% CI)	MenACWY-D (N=20) n (%) (95% CI)
A	14 (70.0) (45.7 - 88.1)	17 (85.0) (62.1 - 96.8)	16 (80.0) (56.3 - 94.3)
C	20 (100.0) (83.2 - 100.0)	19 (95.0) (75.1 - 99.9)	17 (85.0) (62.1 - 96.8)
Y	19 (95.0) (75.1 - 99.9)	19 (95.0) (75.1 - 99.9)	15 (75.0) (50.9 - 91.3)
W	19 (95.0) (75.1 - 99.9)	20 (100.0) (83.2 - 100.0)	16 (80.0) (56.3 - 94.3)
X	17 (85.0) (62.1 - 96.8)	19 (95.0) (75.1 - 99.9)	1 (5.0) (0.1 - 24.9)

Fisher's exact 95% CIs.
For percentage calculations, the denominator is the number of participants with nonmissing values at baseline and postvaccination visits.

Although some differences across treatment groups were noted for baseline titers, rSBA geometric mean titers (GMT) against serogroups A, C, W and Y increased in all treatment groups 28 days after vaccination. On Day 29, rSBA GMTs tended to be higher in the adjuvanted and non-adjuvanted **MenFive** groups compared to the MenACWY-D group (Table 4). For serogroup X, an increase in rSBA GMTs was observed in the adjuvanted and non-adjuvanted **MenFive** groups.

Table 4: rSBA Geometric Mean Titers per Serogroup - Per-Protocol Population (Study ACYWX-01)

Serogroup	Non-adjuvanted MenFive (N=20) GMT (95% CI)	Adjuvanted MenFive (N=20) GMT (95% CI)	MenACWY-D (N=20) GMT (95% CI)
Baseline			
A	350 (119, 1025)	187 (49.6, 708)	33.1 (8.42, 130)
C	4.29 (2.01, 9.15)	9.85 (3.77, 25.7)	5.66 (2.15, 14.9)
Y	24.3 (6.16, 95.4)	10.2 (3.03, 34.4)	53.8 (14.2, 204)
W	26.9 (6.19, 117)	8.00 (2.44, 26.2)	13.9 (4.16, 46.6)
X	5.28 (1.89, 14.8)	6.28 (2.44, 16.1)	3.36 (1.76, 6.43)
28 days after vaccination			
A	5595 (3324, 9418)	6889 (3767, 12596)	3214 (1978, 5222)
C	6208 (3579, 10771)	4096 (1720, 9756)	388 (139, 1085)
Y	9410 (4935, 17942)	4545 (1700, 12149)	2353 (1302, 4251)
W	11191 (6720, 18635)	8192 (3439, 19513)	1261 (388, 4091)
X	1607 (892, 2895)	1351 (577, 3165)	3.14 (1.73, 5.71)

The percentage of participants with rSBA titers ≥128 on Day 29: it ranged between 95.0% and 100% in both **MenFive** groups for all five serogroups while it ranged between 90.0% and 100% in MenACWY-D group for serogroups A, C, Y, and W and 10% for serogroup X.

Study ACYWX-02 (Children: 12-16 months age)
In this study, participants were assigned in a 2:2:1 ratio to receive nonadjuvanted **MenFive**, alum-adjuvanted **MenFive**, or the licensed quadrivalent vaccine MenACWY-D, administered intramuscularly in two doses 12 weeks apart i.e. on day 0 and 84. Immunogenicity was assessed on days 0, 28, 84, and 112.
At 28 days after the first dose of vaccine, seroresponse was seen in >97% of the participants in each **MenFive** group for all five serogroups, whereas in the MenACWY-D group it was observed in at least 90% of the participants only for serogroups A and W and was observed in 69.4% of the participants for serogroup C. At the day 112 visit, which was scheduled to be 28 days after the second dose of vaccine, seroresponse was seen in >98% of the participants in all three groups for all the serogroups included in the respective vaccines (Table 5).

Table 5: Seroresponse rates against serogroups A, C, Y, W and X, 28 days after each injection (Per Protocol population) - Study ACYWX-02

Serogroup	Non-adjuvanted MenFive (N=144) n (%) (95% CI)	Adjuvanted MenFive (N=144) n (%) (95% CI)	MenACWY-D (N=72) n (%) (95% CI)
Day 28			
A	143 (99.3) (96.19, 99.98)	144 (100.0) (97.47,100.00)	70 (97.2) (90.32, 99.66)
C	141 (98.6) (95.04, 99.83)	141 (97.9) (94.03, 99.57)	50 (69.4) (57.47, 79.76)
Y	140 (97.2) (93.04, 99.24)	142 (98.6) (95.07, 99.83)	63 (87.5) (77.59, 94.12)
W	140 (97.9) (93.99, 99.57)	140 (97.9) (93.99, 99.57)	65 (90.3) (80.99, 96.00)
X	144 (100.0) (97.47,100.00)	142 (98.6) (95.07, 99.83)	12 (16.7) (8.92, 27.30)
Day 112			
A	143 (99.3) (96.19, 99.98)	144 (100.0) (97.47, 100.00)	71 (98.6) (92.50, 99.96)
C	142 (99.3) (96.17, 99.98)	144 (100.0) (97.47, 100.00)	72 (100.0) (95.01, 100.00)
Y	144 (100.0) (97.47, 100.00)	142 (98.6) (95.07, 99.83)	71 (98.6) (92.50, 99.96)
W	142 (99.3) (96.17, 99.98)	143 (100.0) (97.45, 100.00)	71 (98.6) (92.50, 99.96)
X	143 (99.3) (96.19, 99.98)	143 (99.3) (96.19, 99.98)	19 (26.4) (16.70, 38.10)

Cis were two-sided 95% Clopper-Pearson CIs.
For percentage calculations, the denominator is the number of participants with nonmissing values at baseline and postvaccination visits.
The rSBA GMTs were notably higher in the non-adjuvanted **MenFive** and adjuvanted **MenFive** groups compared to the MenACWY-D group for all serogroups, at all timepoints after vaccination (Table 6).

Table 6: rSBA Geometric Mean Titers per Serogroup before and 28 days after each injection (Per Protocol Population) - Study ACYWX 02

Serogroup	Non-adjuvanted MenFive (N=144) GMT (95% CI)	Adjuvanted MenFive (N=144) GMT (95% CI)	MenACWY-D (N=72) GMT (95% CI)
Day 0			
A	3.8 (2.81,5.18)	4.3 (3.08,5.89)	4.4 (2.74,6.95)
C	2.2 (1.97,2.37)	2.0 (NA,NA)*	2.0 (NA,NA)*
Y	3.6 (2.74,4.64)	4.1 (3.08,5.55)	3.9 (2.63,5.86)
W	2.8 (2.22,3.52)	2.5 (2.09,2.91)	2.2 (1.91,2.64)
X	3.5 (2.70,4.61)	3.2 (2.50,4.19)	3.2 (2.21,4.66)
Day 28			
A	7732.2 (6462.42,9251.52)	7368.8 (6210.80,8742.81)	3866.1 (2841.91,5259.43)
C	1143.9 (929.32,1407.98)	1095.4 (877.66,1367.12)	67.8 (39.69,115.84)
Y	2366.2 (1837.37,3047.14)	3010.0 (2490.61,3637.74)	676.9 (392.43,1167.54)
W	6533.4 (4868.00,8768.46)	5363.2 (3927.83,7323.21)	1127.5 (614.73,2067.93)
X	7548.3 (6442.99,8843.32)	8152.7 (6717.91,9893.84)	6.9 (3.82,12.56)
Day 84			
A	4687.0 (3919.72,5604.44)	4488.3 (3600.74,5594.57)	2786.9 (2003.18,3877.24)
C	436.8 (342.33,557.34)	348.4 (272.51,445.33)	29.6 (18.73,46.87)
Y	1171.7 (891.95,1539.31)	1386.8 (1129.10,1703.21)	426.4 (252.21,720.93)
W	2555.6 (1839.63,3550.22)	2222.6 (1673.59,2951.80)	483.3 (242.96,961.24)
X	3511.3 (2934.73,4201.08)	3113.2 (2552.53,3796.93)	6.7 (3.73,11.91)
Day 112			
A	6226.3 (5435.42,7132.33)	6166.7 (5375.47,7074.35)	4871.0 (3833.59,6189.12)
C	1366.9 (1173.58,1592.01)	1393.4 (1200.54,1617.35)	410.3 (324.93,518.11)
Y	3189.0 (2700.52,3765.84)	3266.7 (2800.84,3810.01)	1194.5 (809.00,1763.78)
W	8035.8 (6255.62,10322.51)	7056.4 (5622.17,8856.57)	2482.8 (1567.27,3933.27)
X	5363.2 (4523.30,6359.15)	6286.6 (5515.16,7165.86)	11.6 (6.35,21.34)

For Serogroup C, all participants have same titer values at baseline in Adjuvanted MenFive and MenACWY- D arms.

At 28 days after receipt of the first dose, >97% of the participants in the two **MenFive** groups had SBA titers of at least 128 against all five serogroups, whereas in the MenACWY-D group, SBA titers of at least 128 in at least 90% of participants were limited to serogroups A and W. The response in the MenACWY-D group against serogroup C was 54%, whereas it was 99% in the nonadjuvanted **MenFive** group.
Just before the receipt of the second dose (at day 84), at least 91% of the participants in the two **MenFive** groups still had SBA titers of at least 128 against all five serogroups. In the MenACWY-D group, this threshold (≥128) was maintained in more than 90% of participants only for serogroup A; for serogroup C, 36% of the participants (95% CI, 25 to 48) had an SBA titer of at least 128.
At 28 days after receipt of the second dose (day 112), at least 99% of the participants in the two **MenFive** groups had an SBA titer of at least 128 against all five serogroups. In the MenACWY-D group, this threshold was met in at least 91% of the participants for serogroups A, C, W, and Y.
In this study, it was found that single dose of **MenFive** elicited immune responses that were similar to those observed with two doses of MenACWY-D. Adjuvanted **MenFive** provided no discernible benefit over non adjuvanted **MenFive**.

Study ACYWX-03 (2-29 years age)
The percentage of participants with seroresponse measured by rSBA 28 days after vaccination (Day 29) in the PP Population is presented in Table 7.
Non-inferiority of **MenFive** to the licensed MenACWY-D vaccine in terms of seroresponse on Day 29 was met.
In the **MenFive** group, the proportion of participants with a seroresponse on Day 29 in the overall population was highest for serogroups C, Y, W and X with a point estimate for seroresponse ≥97.0%; the seroresponse rate for serogroup A was 70.5%. In the MenACWY-D group, the proportion of participants with a seroresponse on Day 29 was ≥92.0% for serogroups C, Y and W; the seroresponse rate was 50.0% for serogroup A and 9.5% for serogroup X. The seroresponse rate in the **MenFive** group was higher than the MenACWY-D group for all serogroups in the overall population and in each age group.

Table 7: Seroresponse rates against serogroups A, C, Y, W and X, 28 days after vaccination - Per protocol population - Study ACYWX-03

Serogroup	MenFive (N=1198) n (%) (95% CI)	MenACWY-D (N=595) n (%) (95% CI)
A	814 (70.5) (67.8, 73.2)	286 (50.0) (45.8, 54.2)
C	1109 (97.9) (96.9, 98.6)	531 (95.5) (93.4, 97.1)
Y	1019 (97.0) (95.7, 97.9)	494 (92.0) (89.4, 94.1)
W	1081 (98.5) (97.6, 99.2)	520 (97.4) (95.6, 98.6)
X	1099 (97.2) (96.0, 98.1)	48 (9.5) (7.1, 12.4)

For percentage calculations, the denominator is the number of participants with non-missing values at baseline and post-vaccination visits. The 95% CIs for each treatment group were calculated by using the Clopper-Pearson method

The rSBA GMTs against serogroups A, C, Y, W and X on Day 29 in the PP Population are presented in Table 8.
Non-inferiority of **MenFive** to the licensed MenACWY-D vaccine in terms of rSBA GMTs on Day 29 was met.
In the **MenFive** group, the GMTs on Day 29 in the overall population were highest for serogroups W, Y and X; the lowest GMT was observed for serogroup C. With the exception of serogroup X, a similar profile was observed in the MenACWY-D group. The GMTs in the **MenFive** group were notably higher than the MenACWY-D group in the overall population and in each age group for all serogroups.

Table 8: rSBA Geometric Mean Titers per Serogroup - Per-Protocol Population - Study ACYWX-03

Serogroup	MenFive (N=1198) GMT (95% CI)	MenACWY-D (N=595) GMT (95% CI)
Baseline		
A	1431.6 (1350.6, 1517.5)	1477.7 (1364.2, 1600.6)
C	8.0 (7.1, 9.0)	7.4 (6.2, 8.7)
Y	204.3 (180.3, 231.5)	215.3 (181.9, 254.9)
W	40.4 (34.2, 47.5)	45.8 (36.3, 57.7)
X	466.6 (417.2, 521.8)	488.2 (418.2, 570.0)
28 days after vaccination		
A	8009.9 (7631.7, 8407.0)	4729.7 (4420.0, 5061.2)
C	5587.2 (5123.7, 6092.5)	1854.9 (1619.6, 2124.4)
Y	10844.8 (10260.2, 11462.8)	4815.6 (4380.9, 5293.4)
W	28963.4 (26804.6, 31295.9)	12294.6 (10778.9, 14023.4)
X	31290.4 (29222.2, 33505.1)	737.1 (641.3, 847.4)

For each treatment, the GMT of antibodies measured by rSBA against each of the 5 serogroups and 95% CI were calculated by exponentiating the corresponding log2-transformed mean and its 2-sided 95% CI limits on Day 29.

In the overall population, the percentage of participants in the MenFive group with rSBA titers ≥ 128 on Day 29 was at least 98.7% for each serogroup. A similar profile for rSBA titers ≥128 was observed for each age group. In the MenACWY-D group in the overall population, the percentage of participants with rSBA titers ≥ 128 was at least 94.6% for serogroups A, C, Y and W while it was 92.2% for serogroup X, with a similar profile observed for each age group.
The rSBA GMTs against serogroups A, C, Y, W and X on Day 169 and Day 337 in the PP Population are presented in Table 9.
With the exception of the GMTs for serogroup X in the MenACWY-D group, GMTs on Day 337 remained higher than the GMTs observed on Day 1 in both groups. In the **MenFive** group, geometric mean fold rise in rSBA titers were 3.7, 110.7, 24.9, 188.7 and 14.1 for serogroups A, C, Y, W and X, respectively on Day 337 and the same were 2.5, 32.4,12.5, 67.9 and 0.8, respectively for the MenACWY-D group.

Table 9: Serogroup-specific rSBA Geometric Mean Titers - 6-month and 1-year seropersistence data - Per-Protocol Population - Study ACYWX-03

Sero group	Statistic	MenACWY-D (N=261) Visit 1 (Day 1)	MenACWY-D (N=261) Visit 4 (Day 169)	MenACWY-D (N=261) Visit 5 (Day 337)	MenFive (N=523) Visit 1 (Day 1)	MenFive (N=523) Visit 4 (Day 169)	MenFive (N=523) Visit 5 (Day 337)
A	GMT 95% CI	1450.1 (1295.7, 1622.9)	4241.6 (3838.8, 4686.7)	3604.0 (3273.2, 3968.3)	1391.6 (1269.4, 1525.5)	6350.7 (5906.0, 6828.8)	5140.0 (4807.5, 5495.5)
	GMFR 95% CI	-	2.9 (2.6, 3.2)	2.5 (2.2, 2.7)	-	4.6 (4.2, 5.0)	3.7 (3.4, 4.1)
C	GMT 95% CI	8.0 (6.1, 10.6)	445.7 (352.3, 564.0)	268.7 (205.0, 352.2)	8.7 (7.2, 10.5)	1514.1 (1323.5, 1732.0)	984.7 (847.2, 1144.6)
	GMFR 95% CI	-	53.3 (40.1, 70.8)	32.4 (24.1, 43.5)	-	175.0 (141.8, 215.9)	110.7 (89.2, 137.4)
Y	GMT 95% CI	228.0 (176.6, 294.2)	3479.6 (3051.9, 3967.2)	2770.2 (2412.5, 3181.1)	193.8 (159.4, 235.8)	6260.6 (5836.2, 6715.8)	4721.7 (4382.2, 5087.4)
	GMFR 95% CI	-	15.9 (12.6, 20.1)	12.5 (9.9, 15.7)	-	32.1 (26.4, 39.1)	24.9 (20.3, 30.4)
W	GMT 95% CI	50.5 (35.6, 71.6)	5364.0 (4439.7, 6480.8)	3554.3 (2904.1, 4350.2)	44.6 (34.6, 57.4)	12161.7 (11051.2, 13383.8)	8202.9 (7417.3, 9071.8)
	GMFR 95% CI	-	99.2 (71.9, 136.7)	67.9 (49.2, 93.8)	-	278.1 (219.1, 353.0)	188.7 (148.7, 239.4)
X	GMT 95% CI	659.4 (541.2, 803.4)	581.2 (482.2, 700.6)	577.7 (471.5, 707.8)	487.4 (410.2, 579.1)	9299.1 (8448.4, 10235.5)	6611.0 (6021.2, 7258.6)
	GMFR 95% CI	-	0.8 (0.7, 0.9)	0.8 (0.7, 1.0)	-	19.6 (16.3, 23.4)	14.1 (11.8, 16.8)

GMFR: Geometric mean fold rise as compared to baseline (Visit 1)
The log2-transformed rSBA titers were used to construct a two-sided 95% CI for the mean difference from Visit 1 to Visit 4 and Visit 5 for each treatment using paired t-test. The mean difference and corresponding 95% CI limits were exponentiated to obtain the GMT ratio and the corresponding 95% CI.

Study ACYWX-04 (18-85 years age)
This study demonstrated that **MenFive** is highly immunogenic and immunologically non-inferior to MenACWY-D for all 5 serogroups. Consecutively manufactured 3 lots of **MenFive** induced consistent immune responses.
The percentage of participants with seroresponse measured by rSBA on Day 29 in the modified Per Protocol (mPP) Population is presented in Table 10.
In the **MenFive** group, seroresponse rate was highest for serogroups C, Y, W and X with a point estimate of ≥ 90%; the seroresponse rate for serogroup A was 84.3%. In the MenACWY-D group, seroresponse rate was ≥ 89% for serogroups C, Y, and W; the seroresponse rate was 54.5% for serogroup A and 13.7% for serogroup X.

Table 10: Seroresponse rates against serogroups A, C, Y, W and X on Day 29 - mPP population - Study ACYWX-04

Serogroup	MenFive (N=1170) n (%) (97.5% CI)	MenACWY-D (N=380) n (%) (97.5% CI)
A	956 (84.3) (81.7, 86.7)	201 (54.5) (48.5, 60.3)
C	1051 (96.7) (95.3, 97.8)	309 (92.5) (88.6, 95.4)
Y	940 (93.6) (91.7, 95.2)	291 (89.8) (85.4, 93.3)
W	1040 (97.2) (95.8, 98.2)	325 (97.0) (94.2, 98.7)
X	945 (90.4) (88.2, 92.4)	40 (13.7) (9.5, 18.9)

For percentage calculations, the denominator is the number of participants with non-missing values at baseline and postvaccination visits. Two sided 97.5 % CIs for each treatment group were calculated by using the Clopper-Pearson method

The rSBA GMTs against serogroups A, C, Y, W and X on Day 29 in the mPP Population are presented in Table 11.
In the **MenFive** group, GMTs on Day 29 ranged from 7016.9 (97.5% CI: 6475.7, 7603.4) for serogroup Y to 21225.3 (97.5% CI: 19061.0, 23635.2) for serogroup W. In the MenACWY-D group, GMTs on day 29 ranged from 3646.8 (97.5% CI: 3188.2, 4171.5) for serogroup Y to 11373.6 (97.5% CI: 9288.1, 13927.5) for serogroup W excluding serogroup X. GMTs in the **MenFive** group were notably higher than the MenACWY-D group for all serogroups.

Table 11: rSBA Geometric Mean Titers per Serogroup - mPP Population - Study ACYWX-04

Serogroup	MenFive (N=1170) GMT (97.5% CI)	MenACWY-D (N=380) GMT (97.5% CI)
Baseline		
A	1270.9 (1152.6, 1401.3)	1349.7 (1134.6, 1605.4)
C	25.7 (21.8, 30.3)	32.6 (24.0, 44.3)
Y	133.1 (113.0, 156.7)	111.1 (82.4, 149.7)
W	42.5 (35.2, 51.5)	52.5 (37.2, 73.9)
X	176.6 (150.0, 208.0)	154.2 (112.7, 210.9)
28 days after vaccination		
A	14024.7 (13164.8, 14940.8)	5626.0 (5058.1, 6257.7)
C	9682.6 (8743.7, 10722.2)	4470.9 (3703.5, 5397.3)
Y	7016.9 (6475.7, 7603.4)	3646.8 (3188.2, 4171.5)
W	21225.3 (19061.0, 23635.2)	11373.6 (9288.1, 13927.5)
X	9587.1 (8590.4, 10699.4)	266.3 (199.4, 355.6)

Two-sided 97.5% CIs for GMT are estimated using log transformed Titer data and t-test. Antilog of log transformed mean of titers is taken to calculate GMT of each treatment group. Antilog of 97.5% confidence limits of log transformed mean titers provides the 97.5% CI for the GMT of each treatment group.

The percentage of participants in the **MenFive** group with rSBA titers ≥128 on Day 29 was at least 98.3% for each serogroup. In the MenACWY-D group, the percentage of participants with rSBA titers ≥128 was at least 97.8% for each serogroup except for serogroup X (76.9%).

Study DMID 20-0024 (Infants 9 -11 months)
This study demonstrated that **MenFive** is safe and immunologically non-inferior to MenACWY-TT for all 5 serogroups in infants aged 9 to 11 months. The study also supports concomitant administration of **MenFive** with routine EPI vaccines, measles, rubella and yellow fever. The seroresponse to rubella was marginally lower in the **MenFive** group (80.8%) than the MenACWY-TT group (85.0%), the clinical relevance of this difference is unknown.
The percentage of participants with seroprotective response rate measured by rSBA on Day 29 in the per protocol population is presented in Table 12.
For serogroup A, the seroprotective response rate (rSBA titers ≥ 8 on Day 29) was 100% in both the groups. In the **MenFive** group, seroprotective response rate was ≥94.4% for serogroups C, Y, W and X. In the MenACWY-TT group, seroprotective response rate was ≥97.4% for serogroups C, Y, and W, and 17.3% for serogroup X.

Table 12: Seroprotective response rates (rSBA antibody titers ≥ 8) against serogroups A, C, Y, W and X on Day 29 - Per protocol population - DMID 20-0024

Serogroup	MenFive (N=373) n (%)	MenACWY-TT (N=191) n (%)	Estimated Difference (%), 95% CI
A	373 (100.0%)	191 (100.0%)	0.0 (-1.0, 2.0)
C	369 (98.9%)	190 (99.5%)	-0.5 (-2.3, 1.9)
W	352 (94.4%)	186 (97.4%)	-3.0 (-6.3, 0.8)
Y	360 (96.5%)	190 (99.5%)	-3.0 (-5.4, -0.4)
X	371 (99.7%)	33 (17.3%)	82.5 (76.4, 87.2)

Confidence Intervals calculated using the Miettinen-Nurminen method.
MenFive is declared non-inferior to Nimenrix for serogroups A, C, W and Y if the lower bound of the 95% confidence interval for seroprotective response excludes the non-inferiority margin of -10%.
MenFive is declared superior to Nimenrix for serogroup X if the lower bound of the 95% confidence interval for seroprotective response is above 30%.

5.2 Pharmacokinetic properties
Not applicable.

5.3 Preclinical safety data
Toxicity and local tolerance studies
In a repeat-dose toxicity study in rabbits, IM administration of MenFive was well tolerated. Non-adverse changes in dermal scores, globulin, and microscopic injection site findings were resolved, partially resolved and/or were trending toward recovery by the recovery necropsy.
Genotoxicity and Carcinogenicity:
In vitro genotoxicity and carcinogenicity studies were not performed.
Reproductive toxicity
In a reproductive and developmental toxicology study in rats, **MenFive** did not have any effects on maternal fertility or the pre- and post-natal development of offspring following maternal exposure during the pre-mating, gestation or lactation periods.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients
- Sucrose
- Sodium citrate dihydrate
- Tris buffer
- Sodium chloride
- Water for injections

6.2 Incompatibilities
In the absence of compatibility studies, this vaccine must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf-life
The expiry date of vaccine is indicated on the label and packaging.
Once opened, multi-dose vials should be used as soon as practically possible and within 6 hours when kept between +2°C and +8°C. All opened multidose vials of **MenFive** should be discarded at the end of immunization session or within six hours whichever comes first.

6.4 Special precautions for storage
Store in a refrigerator (+2°C to +8°C). Protect from light.
The diluent should not be frozen, but should be kept cool.
Opened multidose vial (After first use)
For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container
MenFive is supplied as lyophilized powder in a single dose or 5-dose vial along with diluent in below listed presentations
1 dose - 0.5 ml per vial
5 dose - 2.5 ml per vial

6.6 Instructions for use, handling and disposal
Administration
The reconstituted vaccine is a colourless to pale yellow solution.
Freeze dried **MenFive** vaccine is reconstituted by aseptically injecting the entire volume of 0.9% sodium chloride diluent provided with the vaccine into the vial (single dose vial or 5-dose vial) containing the lyophilized MenACYWX component followed by gentle agitation to ensure the entire contents are solubilized. The reconstituted solution should be inspected visually prior to administration and discarded if particulate matter is observed.
The vaccine vial monitor (see figure), for this type of vaccine is attached to the vial cap and should be discarded when the vaccine is being reconstituted.
Aseptic technique should be used for withdrawing the dose for administration. Each 0.5 ml dose of the vaccine is withdrawn into a syringe for injection and administered intramuscularly. A separate sterile needle and syringe should be used for each individual. Care should be taken to ensure a full 0.5 ml dose is administered. In the event that a full 0.5 ml dose cannot be extracted from the vial, the remaining volume should be discarded. Excess vaccine from multiple vials should not be pooled.
After first opening, multi-dose vials should be used as soon as practically possible and within 6 hours when kept between +2°C and +8°C. Any unused vaccine should be discarded.
To facilitate the traceability of the vaccine, the name and the batch number of the administered product must be recorded for each recipient.

THE VACCINE VIAL MONITOR (VVM) (Optional)

Vaccine Vial Monitors (VVMs) are on the cap of Meningococcal (A, C, Y, W, X) Polysaccharide Conjugate Vaccine (Freeze-Dried) **MenFive** supplied through Serum Institute of India Pvt. Ltd. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indications of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.
The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the outer circle, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the outer circle or of a darker colour than the outer circle, then the vial should be discarded.
Disposal
Any unused vaccine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. Spills should be disinfected with an appropriate disinfectant.

7 DATE OF REVISION : November 2023

Manufactured by:
SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD.
212/2, Hadapsar, Pune 411028, INDIA
Protection from birth onwards

20018138/1

French

Vaccin Conjugué Polysaccharidique Antiméningococcique (A, C, Y, W, X) (Lyophilisé)

MenFive

1 NOM DU MÉDICAMENT
MenFive Vaccin Conjugué Polysaccharidique Antiméningococcique (A, C, Y, W, X) (Lyophilisé)

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Chaque dose (0,5 ml) contient :
5 µg de chaque polysaccharide méningococcique A, C, Y, W et X est conjugué individuellement à une protéine porteuse. Les polysaccharides des sérogroupes A et X sont conjugués à l'anatoxine tétanique purifiée et les polysaccharides des sérogroupes C, W et Y sont conjugués à la protéine recombinante CRM197 (matériau présentant une réaction croisée 197, un mutant non toxique de la toxine diphtérique).

Nom des ingrédients	Quantité par dose (0,5 ml) après la reconstitution
Polysaccharide de *N. meningitidis* du groupe A conjugué à l'AT	5 µg
Polysaccharide de *N. meningitidis* du groupe C conjugué au CRM197	5 µg
Polysaccharide de *N. meningitidis* du groupe Y conjugué au CRM197	5 µg
Polysaccharide de *N. meningitidis* du groupe W conjugué au CRM197	5 µg
Polysaccharide de *N. meningitidis* du groupe X conjugué à l'AT	5 µg
Anatoxine tétanique purifiée	7,8 à 33,4 µg
CRM197 recombinant	11,7 à 50,1 µg

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE
MenFive est un vaccin formulé lyophilisé disponible en deux présentations, à savoir, en flacon à 5 doses et en flacon unidose. Le vaccin lyophilisé doit être reconstitué avec le diluant fourni, c'est-à-dire avec du chlorure de sodium à 0,9 %, avant l'administration.
Flacon à 5 doses :
Pour la préparation de **MenFive**, le flacon vaccinal de 5 doses est reconstitué avec 2,5 ml de diluant fourni, soit du chlorure de sodium à 0,9%.
Flacon unidose :
Pour la préparation de **MenFive**, le flacon vaccinal unidose est reconstitué avec 0,5 ml de diluant fourni, soit du chlorure de sodium à 0,9 ml.
Ni le vaccin ni le diluant ne contiennent de conservateur.

4 CARACTERISTIQUES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques
MenFive est indiqué pour l'immunisation active chez les personnes âgés de 9 mois à 85 ans contre la maladie méningococcique invasive causée par les groupes A, C, Y, W et X de *Neisseria meningitidis*.

4.2 Posologie et mode d'administration
Posologie
Le schéma de vaccination avec **MenFive** consiste en dose unique de 0,5 ml.
Mode d'administration
Menfive est destiné à être injecté uniquement par voie intramusculaire (IM), préférablement dans le muscle deltoïde. Chez les enfants de moins de 5 ans, la face antérolatérale de la cuisse peut être utilisée comme site alternatif si l'injection dans le muscle deltoïde n'est pas possible. Pour les instructions d'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contrindication
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique 6.1.

4.4 Avertissement spéciaux et précautions spéciales d'emploi
Hypersensibilité y compris l'anaphylaxie
Comme pour tous les vaccins injectables, un traitement médical et surveillance appropriés doivent toujours être facilement disponibles car les réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes ou d'autres types de réactions allergiques sont théoriquement possibles suite à l'administration de **MenFive**.
Maladies concomitantes
Comme pour les autres vaccins, l'administration de **MenFive** doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile grave aiguë. Une température corporelle de ≥ 38°C ou infection active constituent une raison pour retarder la vaccination.
Risque de saignement avec administration intramusculaire
Comme pour les autres injections intramusculaires, **MenFive** doit être administré avec prudence aux personnes atteintes de thrombocytopénie, de trouble de la coagulation ou aux personnes sous traitement anticoagulant, car des saignements ou des ecchymoses peuvent survenir à la suite d'une administration intramusculaire chez ces personnes.
Personnes immunodéprimées
Les données d'innocuité ou d'efficacité ne sont pas disponibles pour l'administration de **MenFive** aux personnes vivant avec une infection par le VIH. Les médecins doivent évaluer les risques et bénéfices potentiels de l'administration du vaccin dans ces populations, en tenant compte du fait que les sujets vivant avec une infection par le VIH courent un risque accru de contracter la maladie méningococcique. On ne sait si les personnes dont la réponse immunitaire est altérée, y compris les personnes recevant un traitement immunosuppresseur, présenteront la même réponse que les individus immunocompétents au régime vaccinal.
Syncope
Une syncope (évanouissement) peut survenir après, voire avant, toute vaccination, en particulier chez les adolescents en tant que réponse psychogène à l'injection à l'aiguille. Il est important que des procédures soient en place pour éviter les blessures causées par l'évanouissement.
Durée de protection
Bien que les titres d'anticorps aient baissé un an après la vaccination, les titres sont restés encore significativement plus élevés dans le groupe **MenFive** par rapport au groupe témoin (voir la rubrique 5.1 Propriétés Pharmacodynamiques).
Protection contre la maladie méningococcique
Comme pour tout vaccin, la vaccination par **MenFive** pourrait ne pas protéger tous les vaccinés (voir rubrique 5.1). **MenFive** ne conférera une protection que contre les sérogroupes A, C, W, Y et X de Neisseria meningitidis. **MenFive** ne protégera contre aucun autre sérogroupe de *Neisseria meningitidis*, ni contre autres bactéries, virus, champignons, mycobactéries, etc.
Effets de **MenFive** sur les concentrations d'anticorps antitétaniques et antidiphtériques
Bien qu'une augmentation des concentrations d'anticorps anti-anatoxine tétanique et antidiphtériques ait été observée après la vaccination avec **MenFive**, il ne remplace pas la vaccination systématique contre le tétanos et la diphtérie.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions
L'innocuité, l'immunogénicité et la non-interférence de **MenFive** avec d'autres vaccins concomitants du PEV tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole et la fièvre jaune ont été évaluées chez les nourrissons de 9 à 11 mois. Les données soutiennent la co-administration de ces vaccins.
Les vaccins concomitants doivent toujours être administrés à des sites d'injection distincts et de préférence controlatéraux.
L'administration concomitante de **MenFive** avec les vaccins autres que ceux énumérés ci-dessus n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement
Fertilité
Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité des femelles.
Grossesse
MenFive n'a pas été évalué chez les femmes enceintes.
Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, sur le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).
L'administration de **MenFive** pendant la grossesse ne doit être envisagée que lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.
Allaitement
On ne sait pas si **MenFive** est excrété dans le lait humain.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser les machines
Il est peu probable que **MenFive** ait des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables
Résumé du profil de sécurité :
La sécurité globale de **MenFive** est basée sur une analyse des données provenant de Cinq essais cliniques (ACYWX-01, ACYWX-02, ACYWX-03 et ACYWX-04 et DMID 20-0024) menés aux États-Unis, au Mali, en Gambie et en Inde.

Tableau 1 : Aperçu des études cliniques

Identification de l'étude	Pays de l'étude	Conception de l'étude	Population (âge) Calendrier de vaccination	Groupes d'étude	Nombre de participants
ACYWX-01	États-Unis	Étude Randomisée, Monocentrique, à Trois Bras, Contrôlée par un Actif, à l'Insu de l'Observateur	Adultes (18-45 ans inclus)	**MenFive** avec adjuvant	20
			Calendrier de vaccination : 1 dose au Jour 0	**MenFive** sans adjuvant*	20
				MenACWY-D	20
ACYWX-02	Mali	Étude Randomisée, Monocentrique, à Trois Bras, Contrôlée par un Actif, à l'Insu de l'Observateur	Enfants (12-16 mois inclus)	**MenFive** sans adjuvant	149
			Calendrier de vaccination : 2 doses au Jour 0 et au Jour 84	**MenFive** avec adjuvant	150
				MenACWY-D	76
ACYWX-03	Mali et Gambie	Étude Randomisée, Multicentrique, à Deux Bras, Contrôlée par un Actif, à l'Insu de l'Observateur	Adultes (18-29 ans inclus)	**MenFive**	400
				MenACWY-D	200
			Adolescents (11-17 ans inclus)	**MenFive**	400
				MenACWY-D	200
			Enfants (2-10 ans inclus)	**MenFive**	400
				MenACWY-D	200
			Calendrier de vaccination : 1 dose au Jour 0		
ACYWX-04	Inde	Étude Randomisée, Multicentrique, à Deux Bras, Contrôlée par un Actif, à l'Insu de l'Observateur	Adultes (18-85 ans inclus)	**MenFive**	1233
			Calendrier de vaccination : 1 dose au Jour 0	MenACWY-D	407
DMID 20-0024	Mali	Essai de non-infériorité randomisé, en aveugle mené sur un seul site	Nourrissons âgés de 9 mois (admissibilité 9-11 mois)	**MenFive**	400
				MenACWY-AT	200

MenACWY-D: Menactra® fabriqué par: Sanofi Pasteur Inc, États-Unis
MenACWY-AT: Nimenrix® fabriqué par: Pfizer, Belgique
* Comme il n'y avait pas de différences significatives dans le profil de réactogénicité et d'innocuité des 2 formulations de MenFive (avec et sans adjuvant), les données de la formulation avec adjuvant sont considérées comme favorables en ce qui concerne le profil de réactogénicité et d'innocuité de **MenFive**.

Les caractéristiques démographiques étaient généralement similaires parmi les participants ayant reçu **MenFive** et ceux ayant reçu le vaccin témoin.
Le nombre total de doses de **MenFive** administrées aux participants âgés de 9 mois à 85 ans est de 3461 (dont 3146 étaient de la formulation sans adjuvant).
Réactions indésirables
Les réactions indésirables des médicaments sont organisées par classe de système d'organes de MedDRA. Au sein de chaque classe, les termes préférés sont classés par fréquence décroissante puis par gravité décroissante. Les fréquences de survenue des réactions indésirables sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10); peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100); rare (≥1/10 000 à <1/1000); très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 - Réactions Indésirables au Médicament

Classe de Système d'Organes de MeDRA	Fréquence	Réactions Indésirables
Affections du système nerveux	Très fréquent	Maux de tête#
	Fréquent	Irritabilité*
	Peu fréquent	Somnolence*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée
	Peu fréquent	Vomissements
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Myalgies#, arthralgies#
Troubles généraux et anomalies au site d' administration	Très fréquent	Douleur/sensibilité au site d'injection
	Fréquent	Gonflement / induration au site d'injection, Pyrexie$, fatigue#
	Peu fréquent	Érythème au site d'injection

* Chez les enfants de moins de 6 ans
# chez les participants de > 6 ans.
$ La pyrexie comprend l'état fébrile et la fièvre

4.9 Surdosage
Aucun cas de surdosage n'est rapporté.
Il n'y a pas de traitement spécifique pour un surdosage avec **MenFive**. En cas de surdosage, la personne doit être surveillée et recevoir un traitement de soutien selon le jugement médical du médecin.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques
Groupe pharmacothérapeutique :
Vaccins, vaccins bactériens, vaccins antiméningococciques, Code ATC : J07AH
Mécanisme d'action
Les anticorps anti-capsulaires contre les méningocoques protègent contre la maladie méningococcique via leur activité bactéricide médiée par le complément. MenFive induit la production d'anticorps bactéricides contre les polysaccharides capsulaires de Neisseria meningitidis des groupes A, C, W, Y et X mesurés par des tests d'activité sérique bactéricide utilisant le complément de lapin (rSBA).
Données d'immunogénicité provenant des études cliniques :
Les données d'immunogénicité de 5 études cliniques (aperçu de la conception de l'étude présenté dans le tableau 1) sont résumées ci-dessous. La mesure fonctionnelle de l'immunogénicité utilisée dans toutes ces études était un rSBA qui mesure la capacité des anticorps, de concert avec le complément de lapin, à tuer les méningocoques. La réponse sérologique a été définie comme un titre rSBA post-vaccination de ≥ 32 pour les participants avec un titre rSBA pré-immunisation de < 8, ou une augmentation de ≥ 4 fois par rapport à la ligne de base pour les participants avec un titre rSBA pré-immunisation de ≥ 8.
Étude ACYWX-01 (Adultes : 18-45 ans)
Le taux de séroréponse contre les sérogroupes A, C, W et Y était élevé (≥ 70 %) dans tous les groupes de traitement, tandis que pour le sérogroupe X, la séroréponse a été observée chez 95,0 % des participants dans le groupe **MenFive** avec adjuvant, 85,0 % dans le groupe **MenFive** sans adjuvant et 5,0 % dans le groupe MenACWY-D (tableau 3).

Tableau 3 : Taux de séroréponse contre les sérogroupes A, C, Y, W et X, 28 jours après la vaccination - Population selon le protocole (Étude ACYWX-01)

Sérogroupe	MenFive sans adjuvant (N = 20) n (%) (IC à 95%)	MenFive avec adjuvant (N = 20) n (%) (IC à 95%)	MenACWY-D (N = 20) n (%) (IC à 95%)
A	14 (70,0) (45,7 - 88,1)	17 (85,0) (62,1 - 96,8)	16 (80,0) (56,3 - 94,3)
C	20 (100,0) (83,2 - 100,0)	19 (95,0) (75,1 - 99,9)	17 (85,0) (62,1 - 96,8)
Y	19 (95,0) (75,1 - 99,9)	19 (95,0) (75,1 - 99,9)	15 (75,0) (50,9 - 91,3)
W	19 (95,0) (75,1 - 99,9)	20 (100,0) (83,2 - 100,0)	16 (80,0) (56,3 - 94,3)
X	17 (85,0) (62,1 - 96,8)	19 (95,0) (75,1 - 99,9)	1 (5,0) (0,1 - 24,9)

Test exact de Fisher IC à 95%
Pour les calculs de pourcentage, le dénominateur est le nombre de participants avec des valeurs non manquantes lors des visites de référence et post-vaccination.
Bien que certaines différences entre les groupes de traitement aient été remarquées pour les titres à la ligne de base, les titres moyens géométriques avec rSBA (TMG) contre les sérogroupes A, C, W et Y ont augmenté dans tous les groupes de traitement 28 jours après la vaccination. Au jour 29, les TMG rSBA ont eu tendance à être plus élevés dans les groupes de MenFive avec et sans adjuvant par rapport au groupe MenACWY-D (Tableau 4). Pour le sérogroupe X, une augmentation des TMG rSBA a été observée dans les groupes de MenFive avec et sans adjuvant.

Tableau 4 : Titres Moyens Géométriques avec rSBA par sérogroupe - Population selon le protocole (Étude ACYWX-01)

Sérogroupe	MenFive sans adjuvant TMG (IC à 95%)	MenFive avec adjuvant (N = 20) TMG (IC à 95%)	MenACWY-D (N=20) TMG (IC à 95%)
Ligne de base			
A	350 (119; 1025)	187 (49,6; 708)	33,1 (8,42; 130)
C	4,29 (2,01; 9,15)	9,85 (3,77; 25,7)	5,66 (2,15; 14,9)
Y	24,3 (6,16; 95,4)	10,2 (3,03; 34,4)	53,8 (14,2; 204)
W	26,9 (6,19; 117)	8,00 (2,44; 26,2)	13,9 (4,16; 46,6)
X	5,28 (1,89; 14,8)	6,28 (2,44; 16,1)	3,36 (1,76; 6,43)
28 jours après la vaccination			
A	5595 (3324; 9418)	6889 (3767; 12596)	3214 (1978; 5222)
C	6208 (3579; 10771)	4096 (1720; 9756)	388 (139; 1085)
Y	9410 (4935; 17942)	4545 (1700; 12149)	2353 (1302; 4251)
W	11191 (6720; 18635)	8192 (3439; 19513)	1261 (388; 4091)
X	1607 (892; 2895)	1351 (577; 3165)	3,14 (1,73; 5,71)

Le pourcentage de participants avec des titres rSBA de ≥128 au Jour 29 : il variait entre 95,0 % et 100 % dans les deux groupes de MenFive pour tous les cinq sérogroupes alors qu'il variait entre 90,0 % et 100 % dans le groupe MenACWY-D pour les sérogroupes A, C, Y et W et 10 % pour le sérogroupe X.

Étude ACYWX-02 (Enfants : âgés de 12-16 mois)
Dans cette étude, les participants ont été répartis selon un ratio de 2:2:1 pour recevoir **MenFive** sans adjuvant, **MenFive** avec adjuvant d'alun ou le vaccin quadrivalent homologué MenACWY-D, administrés par voie intramusculaire en deux doses à 12 semaines d'intervalle, c'est-à-dire aux jours 0 et 84. Immunogénicité a été évalué aux jours 0, 28, 84 et 112.
À 28 jours après la première dose de vaccin, une séroréponse a été observée chez > 97 % des participants dans chaque groupe de **MenFive** pour tous les cinq sérogroupes, alors que dans le groupe MenACWY-D, elle a été observée chez au moins 90 % des participants uniquement pour les sérogroupes A et W et chez 69,4 % des participants pour le sérogroupe C. Lors de la visite du jour 112, soit 28 jours après la deuxième dose de vaccin, une séroréponse a été observée chez > 98 % des participants dans tous les trois groupes pour tous les sérogroupes inclus dans les vaccins respectifs (tableau 5).

Tableau 5 : Taux de séroréponses contre les sérogroupes A, C, Y, W et X, 28 jours après chaque injection (Population selon le protocole) - Étude ACYWX-02

Sérogroupe	MenFive sans adjuvant (N = 144) n (%) (IC à 95%)	MenFive avec Adjuvant (N = 144) n (%) (IC à 95%)	MenACWY-D (N = 72) n (%) (IC à 95%)
Jour 28			
A	143 (99,3) (96,19; 99,98)	144 (100,0) (97,47; 100,00)	70 (97,2) (90,32; 99,66)
C	141 (98,6) (95,04; 99,83)	141 (97,9) (94,03; 99,57)	50 (69,4) (57,47; 79,76)
Y	140 (97,2) (93,04; 99,24)	142 (98,6) (95,07; 99,83)	63 (87,5) (77,59; 94,12)
W	140 (97,9) (93,99; 99,57)	140 (97,9) (93,99; 99,57)	65 (90,3) (80,99; 96,00)
X	144 (100,0) (97,47;100,00)	142 (98,6) (95,07; 99,83)	12 (16,7) (8,92; 27,30)
Jour 112			
A	143 (99,3) (96,19; 99,98)	144 (100,0) (97,47; 100,00)	71 (98,6) (92,50; 99,96)
C	142 (99,3) (96,17; 99,98)	144 (100,0) (97,47; 100,00)	72 (100,0) (95,01; 100,00)
Y	144 (100,0) (97,47: 100,00)	142 (98,6) (95,07; 99,83)	71 (98,6) (92,50; 99,96)
W	142 (99,3) (96,17; 99,98)	143 (100,0) (97,45; 100,00)	71 (98,6) (92,50; 99,96)
X	143 (99,3) (96,19; 99,98)	143 (99,3) (96,19; 99,98)	19 (26,4) (16,70; 38,10)

Les IC étaient les IC bilatérales à 95% Clopper-Pearson.
Pour les calculs de pourcentage, le dénominateur est le nombre de participants avec des valeurs non manquantes au départ et lors des visites post-vaccination.
Les TMG rSBA étaient nettement plus élevés dans les groupes **MenFive** sans adjuvant et **MenFive** avec adjuvant par rapport au groupe MenACWY-D pour tous les sérogroupes, à tous les moments après la vaccination (Tableau 6).

Tableau 6 : Titres Moyens Géométriques avec rSBA selon les sérogroupes avant et 28 jours après chaque injection (population selon le protocole) - Etude ACYWX 02

Sérogroupe	MenFive sans adjuvant (N = 144) TMG (IC à 95%)	MenFive avec adjuvant (N = 144) TMG (IC à 95%)	MenACWY-D (N = 72) TMG (IC à 95%)
Jour 0			
A	3,8 (2,81; 5,18)	4,3 (3,08; 5,89)	4,4 (2,74; 6,95)
C	2,2 (1 ,97; 2,37)	2,0 (SO; SO)*	2,0 (SO; SO)*
Y	3,6 (2,74; 4,64)	4,1 (3,08;5,55)	3,9 (2,63; 5,86)
W	2,8 (2,22; 3,52)	2,5 (2,09; 2,91)	2,2 (1,91; 2,64)
X	3,5 (2,70; 4,61)	3,2 (2,50; 4,19)	3,2 (2,21; 4,66)
Jour 28			
A	7732,2 (6462,42; 9251,52)	7368,8 (6210,80; 8742,81)	3866,1 (2841,91; 5259,43)
C	1143,9 (929,32; 1407,98)	1095,4 (877,66; 1367,12)	67,8 (39,69; 115,84)
Y	2366,2 (1837,37; 3047,14)	3010,0 (2490,61; 3637,74)	676,9 (392,43; 1 167,54)
W	6533,4 (4868,00; 8768,46)	5363,2 (3927,83; 7323,21)	1 127,5 (614,73; 2067,93)
X	7548,3 (6442,99; 8843,32)	8152,7 (6717,91; 9893,84)	6,9 (3,82; 12,56)
Jour 84			
A	4687,0 (3919,72; 5604,44)	4488,3 (3600,74; 5594,57)	2786,9 (2003,18; 3877,24)
C	436,8 (342,33; 557,34)	348,4 (272,51; 445,33)	29,6 (18,73; 46,87)
Y	1171,7 (891,95; 1539,31)	1386,8 (1129,10; 1703,21)	426,4 (252,21; 720,93)
W	2555,6 (1839,63; 3550,22)	2222,6 (1673,59; 2951,80)	483,3 (242,96; 961,24)
X	3511,3 (2934,73; 4201,08)	3113,2 (2552,53; 3796,93)	6,7 (3,73; 11,91)
Jour 112			
A	6226,3 (5435,42; 7132,33)	6166,7 (5375,47; 7074,35)	4871,0 (3833,59; 6189,12)
C	1366,9 (1173,58; 1592,01)	1393,4 (1200,54; 1617,35)	410,3 (324,93; 518,11)
Y	3189,0 (2700,52; 3765,84)	3266,7 (2800,84; 3810,01)	1194,5 (809,00; 1763,78)
W	8035,8 (6255,62; 10322,51)	7056,4 (5622,17; 8856,57)	2482,8 (1567,27; 3933,27)
X	5363,2 (4523,30; 6359,15)	6286,6 (5515,16; 7165,86)	11,6 (6,35; 21,34)

* Pour le Sérogroupe C, tous les participants ont les mêmes valeurs des titres au départ dans les bras de **MenFive** avec adjuvant et MenACWY-D.
À 28 jours après la première dose, > 97 % des participants des deux groupes de **MenFive** avaient des titres de SBA d'au moins 128 contre tous les cinq sérogroupes, alors que dans le groupe MenACWY-D, des titres de SBA d'au moins 128 dans au moins 90 % des participants étaient limités aux sérogroupes A et W. La réponse dans le groupe MenACWY-D contre le sérogroupe C était de 54 %, alors qu'elle était de 99 % dans le groupe **MenFive** sans adjuvant.
Juste avant la réception de la deuxième dose (au jour 84), au moins 91 % des participants des deux groupes de **MenFive** avaient encore des titres de SBA d'au moins 128 contre tous les cinq sérogroupes. Dans le groupe MenACWY-D, ce seuil (≥128) a été maintenu chez plus de 90 % des participants uniquement pour le sérogroupe A ; pour le sérogroupe C, 36 % des participants (IC à 95 %, 25 à 48) avaient un titre SBA d'au moins 128.
À 28 jours après la réception de la deuxième dose (jour 112), au moins 99 % des participants dans les deux groupes de **MenFive** avaient un titre SBA d'au moins 128 contre tous les cinq sérogroupes. Dans le groupe MenACWY-D, ce seuil a été atteint chez au moins 91 % des participants pour les sérogroupes A, C, W et Y.
Dans cette étude, il a été constaté qu'une dose unique de **MenFive** provoquait des réponses immunitaires similaires à celles observées avec deux doses de MenACWY-D. **MenFive** avec adjuvant n'a fourni aucun avantage perceptible par rapport à **MenFive** sans adjuvant.

Étude ACYWX-03 (2-29 ans)
Le pourcentage de participants avec la séroréponse mesurée par rSBA 28 jours après la vaccination (Jour 29) dans la population PP est présenté dans le Tableau 7.
La non-infériorité de **MenFive** par rapport au vaccin MenACWY-D homologué en termes de séroréponse au jour 29 a été atteinte.
Dans le groupe **MenFive**, la proportion de participants avec une séroréponse au Jour 29 dans la population globale était la plus élevée pour les sérogroupes C, Y, W et X avec une estimation ponctuelle pour la séroréponse de ≥ 97,0 % ; le taux de séroréponse pour le sérogroupe A était de 70,5 %. Dans le groupe MenACWY-D, la proportion de participants avec une séroréponse au jour 29 était ≥ 92,0 % pour les sérogroupes C, Y et W ; le taux de séroréponse était de 50,0 % pour le sérogroupe A et de 9,5 % pour le sérogroupe X. Le taux de séroréponse dans le groupe **MenFive** était supérieur à celui du groupe MenACWY-D pour tous les sérogroupes dans la population globale et dans chaque tranche d'âge.

Tableau 7 : Taux de séroréponses contre les sérogroupes A, C, Y, W et X, 28 jours après la vaccination (Population selon le protocole (PP) - Étude ACYWX-03

Sérogroupe	MenFive (N=1198) n (%) (IC à 95%)	MenACWY-D (N=595) n (%) (IC à 95%)
A	814 (70,5) (67,8; 73,2)	286 (50,0) (45,8; 54,2)
C	1109 (97,9) (96,9; 98,6)	531 (95,5) (93,4; 97,1)
Y	1019 (97,0) (95,7; 97,9)	494 (92,0) (89,4; 94,1)
W	1081 (98,5) (97,6; 99,2)	520 (97,4) (95,6; 98,6)
X	1099 (97,2) (96,0; 98,1)	48 (9,5) (7,1; 12,4)

Pour les calculs de pourcentage, le dénominateur est le nombre de participants avec des valeurs non manquantes au départ et lors des visites post-vaccination. Les IC à 95% pour chaque groupe de traitement étaient calculées en utilisant la méthode Clopper-Pearson.
Les TMG rSBA contre les sérogroupes A, C, Y, W et X au Jour 29 dans la population PP sont présentés dans le Tableau 8.
La non-infériorité de MenFive par rapport au vaccin MenACWY-D homologué en termes de TMG rSBA au jour 29 a été atteinte.
Dans le groupe **MenFive**, les TMG au Jour 29 dans la population globale était les plus élevés pour les sérogroupes W, Y et X ; les TMG les plus bas ont été observés pour le sérogroupe C. À l'exception du sérogroupe X, un profile similaire a été observé dans le groupe MenACWY-D. Les TMG dans le groupe **MenFive** ont été nettement plus élevés que dans le groupe MenACWY-D dans la population globale et dans chaque tranche d'âge pour tous les sérogroupes.

Tableau 8 : Titres Moyens Géométriques avec rSBA selon les sérogroupes- Population selon le protocole (PP) - Étude ACYWX-03

Sérogroupe	MenFive (N=1198) n (%) (IC à 95%)	MenACWY-D (N=595) n (%) (IC à 95%)
Au départ		
A	1431,6 (1350,6 ; 1517,5)	1477,7 (1364,2 ; 1600,6)
C	8,0 (7,1 ; 9,0)	7,4 (6,2 ; 8,7)
Y	204,3 (180,3 ; 231,5)	215,3 (181,9 ; 254,9)
W	40,4 (34,2 ; 47,5)	45,8 (36,3 ; 57,7)
X	466,6 (417,2 ; 521,8)	488,2 (418,2 ; 570,0)
28 jours après la vaccination		
A	8009,9 (7631,7 ; 8407,0)	4729,7 (4420,0 ; 5061,2)
C	5587,2 (5123,7 ; 6092,5)	1854,9 (1619,6 ; 2124,4)
Y	10844,8 (10260,2 ; 11462,8)	4815,6 (4380,9 ; 5293,4)
W	28963,4 (26804,6 ; 31295,9)	12294,6 (10778,9 ; 14023,4)
X	31290,4 (29222,2 ; 33505,1)	737,1 (641,3 ; 847,4)

Pour chaque traitement, le TMG des anticorps mesurés par rSBA contre chacun des 5 sérogroupes et l'IC à 95 % ont été calculés par exponentiation de la moyenne transformée en log2 correspondante et ses limites d'IC à 95 % bilatérales au jour 29.
Dans la population globale, le pourcentage de participants du groupe MenFive avec des titres rSBA ≥ 128 au jour 29 était d'au moins 98,7 % pour chaque sérogroupe. Un profil similaire pour les titres rSBA ≥ 128 a été observé pour chaque groupe d'âge. Dans le groupe MenACWY-D dans la population globale, le pourcentage de participants avec des titres rSBA ≥ 128 était d'au moins 94,6 % pour les sérogroupes A, C, Y et W alors qu'il était de 92,2 % pour le sérogroupe X, avec un profil similaire observé pour chaque tranche d'âge.
Les TMG rSBA contre les sérogroupes A, C, Y, W et X au Jour 169 et au Jour 337 dans la population PP sont présentés dans le Tableau 9.
À l'exception des TMG pour le sérogroupe X dans le groupe MenACWY-D, les TMG au Jour 337 sont restés plus élevés que les TMG observés au Jour 1 dans les deux groupes. Dans le groupe MenFive, le rapport des titres moyens géométriques de rSBA était de 3,7 ; 110,7 ; 24,9 ; 188,7 et 14,1 pour les sérogroupes A, C, Y, W et X respectivement au Jour 337 contre 2,5 ; 32,4 ; 12,5 ; 67,9 et 0,8, respectivement pour le groupe MenACWY-D.

Tableau 9: Titres moyens géométriques des rSBA spécifiques aux sérogroupes - Données sur la séropersistance à 6 mois et à 1 an - Population per protocole - Étude ACYWX-03

Séro groupe	Statistiques	MenACWY-D (N=261) Visite 1 (Jour 1)	MenACWY-D (N=261) Visite 4 (Jour 169)	MenACWY-D (N=261) Visite 5 (Jour 337)	MenFive (N=523) Visite 1 (Jour 1)	MenFive (N=523) Visite 4 (Jour 169)	MenFive (N=523) Visite 5 (Jour 337)
A	TMG IC à 95%	1450,1 (1295,7, 1622,9)	4241,6 (3838,8, 4686,7)	3604,0 (3273,2, 3968,3)	1391,6 (1269,4, 1525,5)	6350,7 (5906,0, 6828,8)	5140,0 (4807,5, 5495,5)
	RTMG IC à 95%	-	2,9 (2,6, 3,2)	2,5 (2,2, 2,7)	-	4,6 (4,2, 5,0)	3,7 (3,4, 4,1)
C	TMG IC à 95%	8,0 (6,1, 10,6)	445,7 (352,3, 564,0)	268,7 (205,0, 352,2)	8,7 (7,2, 10,5)	1514,1 (1323,5, 1732,0)	984,7 (847,2, 1144,6)
	RTMG IC à 95%	-	53,3 (40,1, 70,8)	32,4 (24,1, 43,5)	-	175,0 (141,8, 215,9)	110,7 (89,2, 137,4)
Y	TMG IC à 95%	228,0 (176,6, 294,2)	3479,6 (3051,9, 3967,2)	2770,2 (2412,5, 3181,1)	193,8 (159,4, 235,8)	6260,6 (5836,2, 6715,8)	4721,7 (4382,2, 5087,4)
	RTMG IC à 95%	-	15,9 (12,6, 20,1)	12,5 (9,9, 15,7)	-	32,1 (26,4, 39,1)	24,9 (20,3, 30,4)
W	TMG IC à 95%	50,5 (35,6, 71,6)	5364,0 (4439,7, 6480,8)	3554,3 (2904,1, 4350,2)	44,6 (34,6, 57,4)	12161,7 (11051,2, 13383,8)	8202,9 (7417,3, 9071,8)
	RTMG IC à 95%	-	99,2 (71,9, 136,7)	67,9 (49,2, 93,8)	-	278,1 (219,1, 353,0)	188,7 (148,7, 239,4)
X	TMG IC à 95%	659,4 (541,2, 803,4)	581,2 (482,2, 700,6)	577,7 (471,5, 707,8)	487,4 (410,2, 579,1)	9299,1 (8448,4, 10235,5)	6611,0 (6021,2, 7258,6)
	RTMG IC à 95%	-	0,8 (0,7, 0,9)	0,8 (0,7, 1,0)	-	19,6 (16,3, 23,4)	14,1 (11,8, 16,8)

RTMG: Augmentation moyenne géométrique par rapport à la valeur initiale (Visite 1)
Les titres de rSBA transformés en log2 ont été utilisés pour construire un IC à 95 % bilatéral pour la différence moyenne entre la visite 1 et la visite 4 et la visite 5 pour chaque traitement à l'aide d'un test t apparié. La différence moyenne et les limites correspondantes de l'IC à 95 % ont été exponentialisées pour obtenir le rapport TMG et l'IC à 95 % correspondant.

Étude ACYWX-04 (18-85 ans)
Cette étude a démontré que **MenFive** est hautement immunogène et immunologiquement non inférieur à MenACWY-D pour les 5 sérogroupes. 3 lots de NmCV-5 fabriqués consécutivement ont induit des réponses immunitaires cohérents.
Le pourcentage de participants présentant une séroréponse mesurée par rSBA au jour 29 dans la population modifiée selon le protocole (mPP) est présenté dans le Tableau 10.
Dans le groupe **MenFive**, le taux de séroréponse était le plus élevé pour les sérogroupes C, Y, W et X avec une estimation ponctuelle de ≥ 90 % ; le taux de séroréponse pour le sérogroupe A était de 84,3 %. Dans le groupe MenACWY-D, le taux de séroréponse était ≥ 89 % pour les sérogroupes C, Y et W ; le taux de séroréponse était de 54,5 % pour le sérogroupe A et de 13,7 % pour le sérogroupe X.

Tableau 10 : Taux de séroréponse contre les sérogroupes A, C, Y, W et X au Jour 29-Population mPP-Étude ACYWX-04

Sérogroupe	MenFive (N=1170) n (%) (IC à 97,5%)	MenACWY-D (N=380) n (%) (IC à 97,5%)
A	956 (84,3) (81,7; 86,7)	201 (54,5) (48,5; 60.3)
C	1051 (96,7) (95,3; 97,8)	309 (92,5) (88,6; 95.4)
Y	940 (93,6) (91,7; 95,2)	291 (89,8) (85,4; 93.3)
W	1040 (97,2) (95,8; 98,2)	325 (97,0) (94,2; 98.7)
X	945 (90,4) (88,2; 92,4)	40 (13,7) (9,5; 18.9)

Pour les calculs de pourcentage, le dénominateur est le nombre de participants avec des valeurs non manquantes lors des visites de référence et post-vaccination. Les IC bilatéraux à 97,5 % pour chaque groupe de traitement ont été calculés à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson.

Les TMG rSBA contre les sérogroupes A, C, Y, W et X au Jour 29 dans la population mPP sont présentées dans le tableau 11.
Dans le groupe **MenFive**, les TMG au Jour 29 variaient de 7016,9 (IC à 97,5 % : 6475,7 ; 7603,4) pour le sérogroupe Y à 21225,3 (IC à 97,5 % : 19061,0 ; 23635,2) pour le sérogroupe W. Dans le groupe MenACWY-D, les TMG au jour 29 variaient de 3646,8 (IC à 97,5 % : 3188,2 ; 4171,5) pour le sérogroupe Y à 11373,6 (IC à 97,5 % : 9288,1 ; 13927,5) pour le sérogroupe W à l'exclusion du sérogroupe X. Les TMG dans le groupe **MenFive** étaient nettement supérieures à celles du groupe MenACWY-D pour tous les sérogroupes.

Tableau 11 : Titres Moyens Géométriques avec rSBA selon les sérogroupes - Population mPP - Étude ACYWX-04

Sérogroupe	MenFive (N=1170) n (%) (IC à 97,5%)	MenACWY-D (N=380) n (%) (IC à 97,5%)
Au départ		
A	1270,9 (1152,6 ; 1401,3)	1349,7 (1134,6 ; 1605,4)
C	25,7 (21,8 ; 30,3)	32,6 (24,0 ; 44,3)
Y	133,1 (113,0 ; 156,7)	111,1 (82,4 ; 149,7)
W	42,5 (35,2 ; 51,5)	52,5 (37,2 ; 73,9)
X	176,6 (150,0 ; 208,0)	154,2 (112,7 ; 210,9)
28 jours après la vaccination		
A	14024,7 (13164,8 ; 14940,8)	5626.0 (5058,1 ; 6257,7)
C	9682,6 (8743,7 ; 10722,2)	4470.9 (3703,5 ; 5397,3)
Y	7016,9 (6475,7 ; 7603,4)	3646.8 (3188,2 ; 4171,5)
W	21225,3 (19061,0 ; 23635,2)	11373.6 (9288,1 ; 13927,5)
X	9587,1 (8590,4 ; 10699,4)	266.3 (199,4 ; 355,6)

Les IC bilatéraux à 97,5 % pour les TMG sont estimés à l'aide des données de titres après transformation logarithmique et du test t. L'antilogarithme de la moyenne des titres après transformation logarithmique est pris en considération pour calculer les TMG de chaque groupe de traitement. L'antilogarithme des limites de confiance à 97,5 % des titres moyens après transformation logarithmique fournit l'IC à 97,5 % pour les TMG de chaque groupe de traitement.

Le pourcentage de participants du groupe **MenFive** avec des titres rSBA ≥ 128 au Jour 29 était d'au moins 98,3 % pour chaque sérogroupe. Dans le groupe MenACWY-D, le pourcentage de participants avec des titres rSBA ≥128 était d'au moins 97,8 % pour chaque sérogroupe sauf pour le sérogroupe X (76,9 %).

Étude DMID 20-0024 (Nourrissons de 9 à 11 mois)
Cette étude a démontré que **MenFive** est sûr et immunologiquement non inférieur à MenACWY-AT pour les 5 sérogroupes chez les nourrissons âgés de 9 à 11 mois. L'étude soutient également l'administration concomitante de **MenFive** et des vaccins du de routine du PEV, les vaccins contre la rougeole, la rubéole et la fièvre jaune. La séroréponse à la rubéole était légèrement plus faible dans le groupe **MenFive** (80,8 %) par rapport au groupe MenACWY-AT (85,0 %), la pertinence clinique de cette différence est inconnue.
Le pourcentage de participants présentant un taux de réponse séroprotectrice mesuré par rSBA au jour 29 dans la population selon le protocole est présenté dans le Tableau 12.
Pour le sérogroupe A, le taux de réponse séroprotectrice (titres de rSBA ≥ 8 au jour 29) était de 100 % dans les deux groupes. Dans le groupe MenFive, le taux de réponse séroprotectrice était de ≥94,4 % pour les sérogroupes C, Y, W et X. Dans le groupe MenACWY-AT, le taux de réponse séroprotectrice était de ≥97,4 % pour les sérogroupes C, Y et W, et de 17,3 % pour le sérogroupe X.

Tableau 12: Taux de réponse séroprotectrice (titres d'anticorps rSBA ≥ 8) contre les sérogroupes A, C, Y, W et X au 29e jour - Population traitée selon le protocole - DMID 20-0024

Sérogroupe	MenFive (N = 373) n (%)	MenACWY-TT (N = 191) n (%)	Différence estimée (%), IC à 95 %
A	373 (100,0%)	191 (100,0%)	0,0 (-1,0, 2,0)
C	369 (98,9%)	190 (99,5%)	- 0,5 (-2,3, 1,9)
Y	352 (94,4%)	186 (97,4%)	-3,0 (-6,3, 0,8)
W	360 (96,5%)	190 (99,5%)	-3,0 (-5,4, -0,4)
X	371 (99,7%)	33(17,3%)	82,5 (76,4, 87,2)

Intervalles de confiance calculés selon la méthode Miettinen-Nurminen.
MenFive s'avère non inférieur à Nimenrix pour les sérogroupes A, C, W et Y si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la réponse séroprotectrice exclut la marge de non-infériorité de -10 %.
MenFive s'avère supérieur à Nimenrix pour le sérogroupe X si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la réponse séroprotectrice est supérieure à 30 %.

5.2 Propriétés Pharmacocinétiques
Sans objet

5.3 Données sur la sécurité préclinique
Études sur la toxicité et tolérance locale
Dans une étude de toxicité à doses répétées chez le lapin, l'administration IM de **MenFive** a été bien tolérée. Les modifications non nocives des scores dermiques, de la globuline et des résultats microscopiques du site d'injection ont été résolues, partiellement résolues et/ou tendaient vers la guérison selon l'autopsie après récupération.
Génotoxicité et Carcinogénicité :
Les études in vitro de génotoxicité et de carcinogénicité ne sont pas effectuées.
Études sur la reproduction
Dans une étude toxicologique sur la reproduction et le développement chez le rat, **MenFive** n'a eu aucun effet sur la fertilité maternelle ou le développement pré- et post-natal de la progéniture à la suite d'une exposition maternelle pendant les périodes de pré-accouplement, de gestation ou d'allaitement.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients
- Sucrose
- Citrate de sodium dihydraté
- Tampon Tris
- Chlorure de sodium
- Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités
En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation
La date de péremption du vaccin est indiquée sur l'étiquette et le conditionnement.
Une fois ouverts, les flacons multidoses doivent être utilisés dès que pratiquement possible et dans les 6 heures lorsqu'ils sont conservés entre +2°C et +8°C. Tous les flacons multidoses ouverts de **MenFive** doivent être jetés à la fin de la séance de vaccination ou dans les six heures, selon la première éventualité.

6.4 Précautions particulières pour la conservation
Conserver dans un réfrigérateur (+2°C à 8°C). Garder à l'abri de la lumière. Le diluant ne doit pas être congelé, mais il doit être gardé au frais.
Flacon multidoses ouvert (après la première utilisation)
Pour les conditions de conservation après la première ouverture du médicament, voir la rubrique 6.3

6.5 Nature et contenu du récipient
MenFive est fourni sous forme de poudre lyophilisée dans un flacon à dose unique ou à 5 doses avec un diluant dans les présentations indiquées ci-dessous.
1 dose - 0,5 ml par flacon
5 doses - 2,5 ml par flacon

6.6 Instruction pour l'emploi, la manutention et l'élimination
Administration
Le vaccin reconstitué est une solution incolore à jaune pâle.
Le vaccin lyophilisé **MenFive** est reconstitué en injectant aseptiquement la totalité du volume de diluant de chlorure de sodium à 0,9 % fourni avec le vaccin dans le flacon (flacon à dose unique ou flacon à 5 doses) contenant le composant de MenACYWX lyophilisé, suivi d'une agitation douce pour s'assurer que tout le contenu est solubilisé. La solution reconstituée doit être inspectée visuellement avant administration et jetée si des particules sont observées.
La pastille de contrôle du vaccin (voir l'image), pour ce type de vaccin, est attachée au bouchon du flacon et doit être jetée lors de la reconstitution du vaccin.
Une technique aseptique doit être utilisée pour prélever la dose à administrer. Chaque dose de 0,5 ml de vaccin est prélevée dans une seringue pour injection et administrée par voie intramusculaire. Une aiguille et une seringue stériles distinctes doivent être utilisées pour chaque individu. Il faut s'assurer qu'une dose complète de 0,5 ml est administrée. Dans le cas où une dose complète de 0,5 ml ne peut pas être extraite du flacon, le volume restant doit être jeté. L'excès de vaccin provenant de plusieurs flacons ne doit pas être mélangé.
Après la première ouverture, les flacons multidoses doivent être utilisés dès que possible et dans les 6 heures lorsqu'ils sont conservés entre +2°C et +8°C. Tout vaccin non utilisé doit être jeté.
Pour faciliter la traçabilité du vaccin, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être enregistrés pour chaque personne vaccinée.

PASTILLE DE CONTRÔLE DU VACCIN (PCV) (Optionnel)

Les pastilles de contrôle du vaccin (PCV) sont sur le bouchon du Vaccin Conjugué Polysaccharidique Antiméningococcique (A, C, Y, W, X) (Lyophilisé) **MenFive** fourni par Serum Institute of India Pvt. Ltd. Il s'agit d'un point sensible au temps écoulé et à la température et indique la chaleur cumulative à laquelle le flacon a été exposé. Cela avertit l'utilisateur final au cas où l'exposition à la chaleur aurait dégradé le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.
L'interprétation de la PCV est facile. Il ne faut que se concentrer sur le carré intérieur. Sa couleur changera progressivement. Tant que la couleur du carré est plus claire que celle du cercle extérieur, on peut utiliser le vaccin. Lorsque le carré central est de la même couleur que le cercle extérieur ou devient plus foncé que le cercle extérieur, on doit jeter le flacon.

Élimination
Tout vaccin non utilisé ou déchets doivent être éliminés en conformité avec les exigences locales. Les déversements doivent être désinfectés avec un désinfectant adapté.

7 DATE DE RÉVISION : Novembre de 2023

Fabriqué par :
SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD.
212/2, Hadapsar, Pune 411028, INDIA
Protection dès la naissance

Portuguese

Vacina Meningocócica Conjugada Polissacarídica (A, C, Y, W, X)
(Liofilizada)
MenFive

1 NOME DO MEDICAMENTO
MenFive
Vacina meningocócica conjugada polissacarídica (A, C, Y, W, X) (Liofilizada)

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Cada dose (0,5 ml) contém: 5 µg do cada polissacarídeo meningocócico A, C, Y, W e X conjugado individualmente com uma proteína carreadora. Os polissacarídeos do sorogrupo A e X são individualmente conjugados com o toxoide tetânico purificado e os polissacarídeos do sorogrupo C, W e Y são conjugados com a proteína CRM197 (material 197 de reação cruzada, um mutante não tóxico da toxina diftérica). Vacuna Conjugada Antimeningocócica Polisacárida (A, C, Y, W, X) (Liofilizada)

Nomes dos ingredientes	Quantidade por dose (0,5 ml) depois da reconstituição
Polissacarídeo de *N. meningitidis* do grupo A conjugado com o TT	5 µg
Polissacarídeo de *N. meningitidis* do grupo C conjugado com CRM197	5 µg
Polissacarídeo de *N. meningitidis* do grupo Y conjugado com CRM197	5 µg
Polissacarídeo de *N. meningitidis* do grupo W conjugado com CRM197	5 µg
Polissacarídeo de *N. meningitidis* do grupo X conjugado com CRM197	5 µg
Toxoide tetânico purificado	7,8 a 33,4 µg
CRM197 recombinante	11,7 a 50,1 µg

Para a lista completa de excipientes, veja a seção 6.1.

3 FORMA FARMACÊUTICA
MenFive é uma vacina formulada liofilizada disponível em duas apresentações viz. frasco de 5 doses e frasco unidose. A vacina liofilizada deve ser reconstituída com o diluente fornecido, isto é 0,9% do cloreto de sódio antes da administração.

Frasco de 5 doses:
Para a preparação de **MenFive**, o frasco de 5 doses da vacina é reconstituído com 2,5 ml do diluente fornecido, isto é 0,9% do cloreto de sódio

Frasco unidose:
Para a preparação de **MenFive**, o frasco unidose da vacina é reconstituído com 0,5 ml do diluente fornecido, isto é 0,9% do cloreto de sódio.
Nem a vacina nem o diluente contém qualquer conservante.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas
MenFive está indicada na imunização ativa de indivíduos de idade de entre 9 meses a 85 anos contra a doença invasiva meningocócica causada pelos grupos A, C, Y, W, e X de *Neisseria meningitidis*.

4.2 Posologia e método de administração
Posologia
O esquema de vacinação de **MenFive** consiste em uma dose de 0,5 ml.

Método de administração
MenFive é apenas para a injeção intramuscular (IM), preferivelmente no músculo deltoide. Em crianças de idade de menos de 5 anos, a face anterolateral da coxa pode ser um local alternativo de injeção se não for viável a injeção no músculo deltoide. Para obter instruções sobre a administração, consulte a seção 6.6.

4.3 Contraindicações
Hipersensibilidade à sustância ativa ou a qualquer dos excipientes listados na seção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de uso
Hipersensibilidade incluindo anafilaxia
Como no caso de todas as vacinas injetáveis, o tratamento médico adequado e a supervisão devem estar imediatamente disponíveis. São teoricamente possíveis as reações anafiláticas, anafilactóides e outra reações alérgicas após a administração de **MenFive**.

Doença concomitante
Como no caso de outras vacinas, a administração de MenFive deve ser adiada em indivíduos que sofrem uma doença febril aguda grave. A temperatura corporal de ≥ 38°C ou uma infeção ativa é motivo para adiar a imunização.

Risco de sangramento com a administração intramuscular
Como no caso de outras injeções intramusculares, MenFive deve ser administrada com caução em indivíduos como a trombocitopenia, qualquer distúrbio de coagulação o a pessoas recebendo a terapia anti-coagulação, dado que pode ocorrer o sangramento e lesões depois da administração intramuscular em estes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos
Não há dados disponíveis sobre a segurança e a eficácia da administração de **MenFive** em indivíduos vivendo com a infeção com o VIH. Os médicos devem avaliar os riscos e benefícios potenciais da administração desta vacina nestas populações, tomando em consideração o fato que os indivíduos que vivem com a infeção de VIH, correm um risco aumentado da doença meningocócica. Desconhece-se os indivíduos com a resposta imune prejudicada, incluindo os indivíduos que estão recebendo a terapia imunossupressora, elicitarão a mesma resposta ao esquema de vacinação que os indivíduos imunocompetentes.

Síncope
Pode surgir síncope (desmaio) após, ou mesmo antes, de qualquer vacinação, especialmente em adolescentes como resposta psicogênica à injeção com agulha. É importante ter procedimentos implantados para evitar ferimentos causados por desmaios.

Duração da proteção
Embora tenha havido uma redução nos títulos de anticorpos um ano após a vacinação, os títulos foram significativamente mais altos no grupo **MenFive** em comparação com o grupo controle (consulte a seção 5.1, Propriedades farmacodinâmicas).

Proteção contra a doença meningocócica
Como no caso de qualquer outra vacina, poder ser que a vacinação com **MenFive** não proteja a todos os indivíduos vacinados (veja a seção 5.1). **MenFive** só conferirá proteção contra os sorogrupos A, C, W, Y e X de *Neisseria meningitidis*. **MenFive** não protegera contra outros sorogrupos de *Neisseria meningitidis*, outras bactérias, vírus, fungos, micobactérias etc.

Efeitos da vacina **MenFive** sobre as concentrações de anticorpos antitetânicos e antidiftéricos
Embora tenham sido observadas concentrações de anticorpos contra o toxoide tetânico e a difteria após a vacinação com **MenFive**, esta vacina não pode substituir a vacinação rotineira contra tétanos e difteria.

4.5 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação
A **MenFive** foi avaliada quanto à segurança, imunogenicidade e não interferência com outras vacinas concomitantes de rotina do PEI, como sarampo, rubéola e febre amarela, em bebês de 9 a 11 meses de idade. Os dados apoiam a coadministração dessas vacinas.
As vacinas concomitantes devem sempre ser administradas em locais de injeção separados e, de preferência, contralaterais.
A administração concomitante de **MenFive** com outras vacinas além das vacinas listadas acima não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e lactação
Fertilidade
Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à fertilidade feminina

Gravidez
MenFive não foi avaliada em mulheres gravidas.
Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à gravidez, ao desenvolvimento do embrião/feto, à parturição ou ao desenvolvimento pós-natal (Veja a seção 5.3).
A administração de **MenFive** na gravidez deve ser considerada apenas quando os benefícios potenciais superem qualquer risco para a mãe e o feto.

Amamentação
Desconhece-se se a **MenFive** é excretada no leite humano.

4.7 Efeito sobre a capacidade de conduzir e usar máquinas
É pouco provável que **MenFive** afete a capacidade de conduzir e usar máquinas.

4.8 Efeitos indesejados
Resumo do perfil de segurança:
A segurança geral de MenFive baseia-se em dados de análise de cinco ensaios clínicos (ACYWX-01, ACYWX-02, ACYWX-03 e ACYWX-04 e DMID 20-0024) realizados em EUA, Mali, Gambia e Índia.

Quadro 1: Resumo dos estudos clínicos

Identificação do estudo	País de estudo	Desenho de estudo	População (idade) Esquema de vacinação	Grupos de estudos	Número de participantes
ACYWX-01	Estados unidos	Estudo ativo, controlado, randomizado, de três braços, de centro único, e cego para observadores	Adultos (idade entre 18-45 anos inclusive) Esquema de vacinação: 1 dose no dia 0	**MenFive** Com adjuvante	20
				MenFive* Sem adjuvante	20
				MenACWY-D	20
ACYWX-02	Mali	Estudo ativo, controlado, randomizado, de três braços, de centro único, e cego para observadores	Crianças (idade entre 12-16 meses inclusive) Esquema de vacinação: 2 doses no Dia 0 e no Dia 84	**MenFive** sem adjuvante	149
				MenFive com ajuvante	150
				MenACWY-D	76
ACYWX-03	Malie Gambia	Estudo, ativo, controlado randomizado, multicêntrico , de dois braços, cego para observadores	Adultos (idade entre 18-29 anos inclusive)	**MenFive**	400
				MenACWY-D	200
			Adolescentes (idade entre 11-17 anos inclusive)	**MenFive**	400
				MenACWY-D	200
			Crianças (idade entre 2-10 anos inclusive)	**MenFive**	400
				MenACWY-D	200
			Esquema de vacinação: 1 dose no Dia 0		
ACYWX-04	Índia	Estudo, ativo, controlado randomizado, multicêntrico, de dois braços, cego para observadores	Adultos (idade entre 18-85 anos inclusive) Esquema de vacinação: 1 dose no Dia 0	**MenFive**	1233
				MenACWY-DD	407
DMID 20-0024	Mali	Estudo de não inferioridade, randomizado, em um único local.	Lactentes com 9 meses de idade (elegibilidade entre 9 e 11 meses)	**MenFive**	400
				MenACWY-TT	200

MenACWY-D: Menactra® fabricado por: Sanofi Pasteur Inc, EUA
MenACWY-TT: Nimenrix® fabricado por: Pfizer, Bélgica
*Dado que não houve diferenças significativas no perfil de reactogenicidade e seguridade das 2 formulações de **MenFive** (com e sem adjuvante), os dados da formulação com adjuvante são considerados como comprovativos em relação ao perfil de reatogenicidade e segurança da vacina **MenFive**. As caraterísticas demográficas eram, em geral, parecidas entre os participantes que receberam **MenFive** e aqueles que receberam a vacina de controle.
O número total de doses de MenFive administradas nos participantes de idade de 9 meses a 85 anos é 3461 (dos quais 3146 eram a formulação sem adjuvante).

Reações adversas medicamentosas
As reações adversas medicamentosas (ADR em inglês) estão classificadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA (SOC em inglês). Dentro de cada SOC, os termos de preferencia estão organizados por ordem decrescente da frequência e em seguida por ordem decrescente de gravidade. As frequências da ocorrência de reações adversas estão definidas como: muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomuns (≥1/1,000 a <1/100); rara (≥1/10,000 a <1/1000); muito rara (<1/10,000) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Quadro 2: Reações adversas medicamentosas

MedDRA SOC	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Dor de cabeça[#]
	comum	irritabilidade*
	Incomum	Sonolência*
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Diarreia
	Incomum	Vômitos
Doenças do metabolismo e da nutrição	Comum	Anorexia
Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Comum	Mialgia[#], artralgia[#]
Afeções gerais e condições do local de administração	Muito comum	Dor/sensibilidade no local de injeção
	Comum	Inchação/ endurecimento, pirexia[$], fadiga[#]
	Incomum	Eritema no local de injeção

* Em crianças de idade de menos de 6 anos
[#] Em participantes de idade de ≥6 anos
[$] A pirexia inclui o estado febril e a febre

4.9 Overdose
Não foi informado nenhum caso da overdose. Não existe tratamento especifico para uma overdose da **MenFive**. Em caso de sobredosagem, o indivíduo deve ser monitorado e deve receber o tratamento de apoio com base no discernimento clínico do médico.

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas
Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, vacinas bacterianas, vacinas meningocócicas

Código ATC: J07AH

Mecanismo de ação
Os anticorpos meningocócicos anticapsulares protegem contra a doença meningocócica através da atividade bactericida mediada por complemento. **MenFive** induz a produção dos anticorpos bactericidas contra os polissacarídeos capsulares dos grupos A, C, W, Y, e X de *Neisseria meningitidis*, quando avaliado pelo ensaio de atividade bactericida sérica com soro do coelho (rSBA em inglês)

Dados de imunogenicidade dos estudos clínicos
Os dados de imunogenicidade dos 5 estudos clínicos (o resumo geral do desenho do estudo é apresentado no Quadro 1) são resumidos a seguir. A medida funcional da imunogenicidade usada em todos estes estudos foi uma rSBA que mede a capacidade dos anticorpos de matar os meningococos, em conjunto com o complemento de coelho. A resposta serológica foi definida como um título rSBA de ≥32 após a imunização para os participantes com um título de rSBA antes de imunização de <8, ou um aumento de ≥4-vezes em relação aos valores iniciais para participantes com um título de rSBA de ≥8 antes de imunização.

Estudo ACYWX-01 (Adultos: de idade entre 18-45 anos)
A taxa da resposta serológica contra os sorogrupos A, C, W e Y era elevada (≥70%) em todos os grupos de tratamento, enquanto no caso do sorogrupo X, a resposta serológica foi observada em 95,0% dos participantes no grupo de **MenFive** com adjuvante, 85,0% no grupo de **MenFive** sem adjuvante de e 5,0% no grupo MenACWY-D (Quadro 3).

Quadro 3: Taxas de resposta serológica contra os sorogrupos A, C, Y, W e X, 28 dias depois da vacinação - População por protocolo (Estudo ACYWX-01)

Sorogrupo	MenFive sem adjuvante (N= 20) n (%) (IC 95%)	MenFive com adjuvante (N= 20) n (%) (IC 95%)	MenACWY-D (N= 20) n (%) (IC 95%)
A	14 (70,0) (45,7 – 88,1)	17 (85,0) (62,1 – 96,8)	16 (80,0) (56,3 – 94,3)
C	20 (100,0) (83,2 – 100,0)	19 (95,0) (75,1 – 99,9)	17 (85,0) (62,1 – 96,8)
Y	19 (95,0) (75,1 – 99,9)	19 (95,0) (75,1 – 99,9)	15 (75,0) (50,9 – 91,3)
W	19 (95,0) (75,1 – 99,9)	20 (100,0) (83,2 – 100,0)	16 (80,0) (56,3 – 94,3)
X	17 (85,0) (62,1 – 96,8)	19 (95,0) (75,1 – 99,9)	1 (5,0) (0,1 – 24,9)

IC 95% de teste exato de Fischer.
Para os cálculos de percentagem o denominador é o número de participantes com valores não omissos no início do estudo e nas visitas pós-vacinação.

Embora tenham sido observadas algumas diferenças nos grupos de tratamento em relação aos valores iniciais, os títulos médios geométricos (GMT em inglês) de rSBA contra os sorogrupos A, C, W e Y aumentaram em todos os grupos do tratamento 28 dias depois da vacinação. No dia 29, os GMT de rSBA tenderam a ser mais elevados nos grupos de MenFive com adjuvante e sem adjuvante, em comparação com o grupo de MenACWY-D (Quadro 4). Para o sorogrupo X, observou-se um aumento nos GMT de rSBA nos grupos de MenFive com adjuvante e sem adjuvante.

Quadro 4: Títulos médios geométricos de rSBA por sorogrupo - População por protocolo (Estudo ACYWX-01)

Sorogrupo	MenFive sem adjuvante (N= 20) TMG (IC 95%)	MenFive com adjuvante (N= 20) TMG (IC 95%)	MenACWY-D (N= 20) TMG (IC 95%)
Valor inicial			
A	350 (119, 1025)	187 (49,6, 708)	33,1 (8,42, 130)
C	4,29 (2,01, 9,15)	9,85 (3,77, 25,7)	5,66 (2,15, 14,9)
Y	24,3 (6,16, 95,4)	10,2 (3,03, 34,4)	53,8 (14,2, 204)
W	26,9 (6,19, 117)	8,00 (2,44, 26,2)	13,9 (4,16, 46,6)
X	5,28 (1,89, 14,8)	6,28 (2,44, 16,1)	3,36 (1,76, 6,43)
28 dias após a vacinação			
A	5595 (3324, 9418)	6889 (3767, 12596)	3214 (1978, 5222)
C	6208 (3579, 10771)	4096 (1720, 9756)	388 (139, 1085)
Y	9410 (4935, 17942)	4545 (1700, 12149)	2353 (1302, 4251)
W	11191 (6720, 18635)	8192 (3439, 19513)	1261 (388, 4091)
X	1607 (892, 2895)	1351 (577, 3165)	3.14 (1,73, 5,71)

A porcentagem dos participantes com títulos rSBA de ≥128 no Dia 29: variou entre 95,0% e 100% em ambos grupos **MenFive** para todos os cinco sorogrupos enquanto variou entre 90,0% e100% no grupo MenACWY-D para os sorogrupos A, C, Y, e W e 10% para o sorogrupo X.

Estudo ACYWX-02 (Crianças: de idade entre 12-16 meses)
Neste estudo, os participantes foram alocados a uma proporção de 2:2:1 para receber **MenFive** sem adjuvante, **MenFive** com adjuvante de alúmen, ou a vacina quadrivalente MenACWY-D com licença , administrada por via intramuscular em duas doses com intervalo de 12 semanas, isto é, no dia 0 e 84. A imunogenicidade foi avaliada nos dias 0, 28, 84, e 112.
Aos 28 dias depois da primeira dose da vacina, uma resposta serológica foi observada em >97% dos participantes em cada grupo de **MenFive** para todos os cinco sorogrupos, enquanto no grupo MenACWY-D foi observada em pelo menos 90% dos participantes, apenas no caso dos sorogrupos A e W e foi observada em 69,4% dos participantes para o sorogrupo C. Na visita do dia 112, a qual foi programada 28 dias depois da segunda dose da vacina, foi observada uma resposta serológica em >98% dos participantes em todos os três grupos para todos os sorogrupos incluídos nas vacinas correspondentes (Quadro 5).

Quadro 5: Taxas de resposta serológica contra os sorogrupos A, C, Y, W e X, 28 dias depois de cada injeção (População por protocolo) - Estudo ACYWX-02

Sorogrupo	MenFive sem adjuvante (N= 144) n(%) (IC 95%)	MenFive com adjuvante (N= 144) n(%) (IC 95%)	MenACWY-D (N= 72) n(%) (IC 95%)
Dia 28			
A	143 (99,3) (96,19, 99,98)	144 (100,0) (97,47, 100,00)	70 (97,2) (90,32, 99,66)
C	141 (98,6) (95,04, 99,83)	141 (97,9) (94,03, 99,57)	50 (69,4) (57,47, 79,76)
Y	140 (97,2) (93,04, 99,24)	142 (98,6) (95,07, 99,83)	63 (87,5) (77,59, 94,12)
W	140 (97,9) (93,99, 99,57)	140 (97,9) (93,99, 99,57)	65 (90,3) (80,99, 96,00)
X	144 (100,0) (97,47, 100,00)	142 (98,6) (95,07, 99,83)	12 (16,7) (8,92, 27,30)
Dia112			
A	143 (99,3) (96,19, 99,98)	144 (100,0) (97,47 ; 100,00)	71 (98,6) (92,50, 99,96)
C	142 (99,3) (96,17, 99,98)	144 (100,0) (97,47 ; 100,00)	72 (100,0) (95,01, 100,00)
Y	144 (100,0) (97,47, 100,00)	142 (98,6) (95,07 ; 99,83)	71 (98,6) (92,50, 99,96)
W	142 (99,3) (96.17, 99,98)	143 (100,0) (97,45 ; 100,00)	71 (98,6) (92,50, 99,96)
X	143 (99,3) (96,19, 99,98)	143 (99,3) (96,19 ; 99,98)	19 (26,4) (16,70, 38,10)

Os IC eram IC bilaterais de 95% de Clopper-Pearson. Para os cálculos de percentagem o denominador é o número de participantes com valores não omissos no início do estudo e nas visitas pós-vacinação
Os TMG de rSBA eram notavelmente mais superiores nos grupos de **MenFive** com e sem adjuvante em comparação com o grupo MenACWY-D para todos os sorogrupos, em todos os períodos de avaliação depois da vacinação (Quadro 6).

Quadro 6: Títulos médios geométricos de rSBA por sorogrupo antes da injeção e 28 dias depois de cada injeção (População por protocolo) - Estudo ACYWX 02

Sorogrupo	MenFive sem adjuvante (N= 144) TMG (IC del 95%)	MenFive com adjuvante (N= 144) TMG (IC del 95%)	MenACWY-D (N= 72) TMG (IC del 95%)
Dia 0			
A	3,8 (2,81, 5,18)	4,3 (3,08, 5,89)	4,4 (2,74, 6,95)
C	2,2 (1,97, 2,37)	2,0 (NA, NA)*	2,0 (NA, NA)*
Y	3,6 (2,74, 4,64)	4,1 (3,08, 5,55)	3,9 (2,63, 5,86)
W	2,8 (2,22, 3,52)	2,5 (2,09, 2,91)	2,2 (1,91, 2,64)
X	3,5 (2,70, 4,61)	3,2 (2,50, 4,19)	3,2 (2,21, 4,66)
Dia 28			
A	7732,2 (6462,42, 9251,52)	7368,8 (6210,80, 8742,81)	3866,1 (2841,91, 5259,43)
C	1143,9 (929,32, 1407,98)	1095,4 (877,66, 1367,12)	67,8 (39,69, 115,84)
Y	2366,2 (1837,37, 3047,14)	3010,0 (2490,61, 3637,74)	676,9 (392,43, 1167,54)
W	6533,4 (4868,00, 8768,46)	5363,2 (3927,83, 7323,21)	1127,5 (614,73, 2067,93)
X	7548,3 (6442,99, 8843,32)	8152,7 (6717,91, 9893,84)	6,9 (3,82, 12,56)
Dia 84			
A	4687,0 (3919,72 ; 5604,44)	4488,3 (3600,74, 5594,57)	2786,9 (2003,18, 3877,24)
C	436,8 (342,33, 557,34)	348,4 (272,51, 445,33)	29,6 (18,73, 46,87)
Y	1171,7 (891,95, 1539,31)	1386,8 (1129,10,1703,21)	426,4 (252,21, 720,93)
W	2555,6 (1839,63, 3550,22)	2222,6 (1673,59, 2951,80)	483,3 (242,96, 961,24)
X	3511,3 (2934,73, 4201,08)	3113,2 (2552,53, 3796,93)	6,7 (3,73, 11,91)
Dia 112			
A	6226,3 (5435,42, 7132,33)	6166,7 (5375,47, 7074,35)	4871,0 (3833,59, 6189,12)
C	1366,9 (1173,58, 1592,01)	1393,4 (1200,54, 1617,35)	410,3 (324,93, 518,11)
Y	3189,0 (2700,52, 3765,84)	3266,7 (2800,84, 3810,01)	1194,5 (809,00, 1763,78)
W	8035,8 (6255,62, 10322,51)	7056,4 (5622,17, 8856,57)	2482,8 (1567,27, 3933,27)
X	5363,2 (4523,30, 6359,15)	6286,6 (5515,16, 7165,86)	11,6 (6,35, 21,34)

Para o sorogrupo C, todos os participantes têm os mesmos valores do título como no inicio nos braços de **MenFive com adjuvante e MenACWY- D.*

28 dias depois de receber a primeira dose, >97% dos participantes nos dois grupos de **MenFive** tinham títulos SBA de pelo menos 128 contra todos os cinco sorogrupos, enquanto no grupo MenACWY-D, os títulos de SBA de pelo menos 128 em pelo menos 90% dos participantes se limitaram aos sorogrupos A e W. A resposta no grupo MenACWY-D contra o sorogrupo C foi 54%, enquanto foi 99% no grupo de **MenFive** sem adjuvante.
Pouco antes de receber a segunda dose (no dia 84), pelo menos 91% dos participantes nos dois grupos de **MenFive** ainda apresentavam títulos de SBA de pelo menos 128 contra todos os cinco sorogrupos. No grupo MenACWY-D, esse limiar (≥128) foi mantido em mais de 90% dos participantes apenas para o sorogrupo A; para o sorogrupo C, 36% dos participantes (IC 95%, 25 a 48) tiveram um título de SBA de pelo menos 128.
Aos 28 dias após receber a segunda dose (dia 112), pelo menos 99% dos participantes nos dois grupos de MenFive tiveram um título de SBA de pelo menos 128 contra todos os cinco sorogrupos. No grupo MenACWY-D, esse limiar foi atingido em pelo menos 91% dos participantes para os sorogrupos A, C, W e Y.
Neste estudo, verificou-se que uma dose única de MenFive provocou respostas imunes semelhantes às observadas com duas doses de MenACWY-D. A vacina MenFive com adjuvante não forneceu nenhum benefício perceptível em relação com a MenFive sem adjuvante.

Estudio ACYWX-03 (idade entre 2-29 anos)
A porcentagem de participantes com resposta sorológica medida por rSBA 28 dias após a vacinação (dia 29) na população PP é apresentada no Quadro 7.
Foi comprovada a não inferioridade de MenFive em relação à vacina MenACWY-D licenciada em termos da resposta serológica no dia 29.
No grupo de **MenFive**, a proporção de participantes com resposta serológica no dia 29 na população geral foi maior para os sorogrupos C, Y, W e X com uma estimativa pontual para resposta serológica de ≥97,0%; a taxa de resposta serológica para o sorogrupo A foi de 70,5%. No grupo MenACWY-D, a proporção de participantes com resposta serológica no Dia 29 foi ≥ 92,0% para os sorogrupos C, Y e W; a taxa de resposta serológica foi de 50,0% para o sorogrupo A e 9,5% para o sorogrupo X. A taxa de resposta serológica no grupo **MenFive** foi maior do que no grupo MenACWY-D para todos os sorogrupos na população geral e em cada faixa etária.

Quadro 7: Taxas de resposta serológica contra os sorogrupos A, C, Y, W e X, 28 dias depois da vacinação - População por protocolo - Estudo ACYWX-03

Sorogrupo	MenFive (N= 1198) n (%) (IC del 95%)	MenACWY-D (N= 595) n (%) (IC del 95%)
A	814 (70,5) (67,8, 73,2)	286 (50,0) (45,8, 54,2)
C	1109 (97,9) (96,9, 98,6)	531 (95,5) (93,4, 97,1)
Y	1019 (97,0) (95,7, 97,9)	494 (92,0) (89,4, 94,1)
W	1081 (98,5) (97,6, 99,2)	520 (97,4) (95,6, 98,6)
X	1099 (97,2) (96,0, 98,1)	48 (9,5) (7,1, 12,4)

Para cálculos de porcentagem, o denominador é o número de participantes com valores não faltantes no inicio e nas visitas pós-vacinação.
Os ICs de 95% para cada grupo de tratamento foram calculados usando o método Clopper-Pearson.
O GMT de rSBA contra os sorogrupos A, C, W e X no dia 29 na população PP são apresentadas no Quadro 8.
Foi comprovada a não inferioridade de **MenFive** em relação à vacina MenACWY-D licenciada em termos de resposta serológica no dia 29.
No grupo **MenFive**, os GMTs no dia 29 na população geral foram mais elevados para os sorogrupos W, Y e X; o GMT mais baixo foi observado para o sorogrupo C. Com exceção do sorogrupo X, um perfil semelhante foi observado no grupo MenACWY-D. Os GMTs no grupo **MenFive** foram notavelmente mais altos do que no grupo MenACWY-D na população geral e em cada faixa etária para todos os sorogrupos.

Quadro 8: Títulos médios geométricos de rSBA por sorogrupo - População por protocolo - Estudo ACYWX-03

Sorogrupo	MenFive (N= 1198) TMG (IC 95%)	MenACWY-D (N= 595) TMG (IC 95%)
Valor inicial		
A	1431,6 (1350,6, 1517,5)	1477,7 (1364,2, 1600,6)
C	8,0 (7,1, 9,0)	7,4 (6,2, 8,7)
Y	204,3 (180,3, 231,5)	215,3 (181,9, 254,9)
W	40,4 (34,2, 47,5)	45,8 (36,3, 57,7)
X	466,6 (417,2, 521,8)	488,2 (418,2, 570,0)
28 dias apos a vacinação		
A	8009,9 (7631,7, 8407,0)	4729,7 (4420,0, 5061,2)
C	5587,2 (5123,7, 6092,5)	1854,9 (1619,6, 2124,4)
Y	10844,8 (10260,2, 11462,8)	4815,6 (4380,9, 5293,4)
W	28963,4 (26804,6, 31295,9)	12294,6 (10778,9, 14023,4)
X	31290,4 (29222,2, 33505,1)	737,1 (641,3, 847,4)

Para cada tratamento, o GMT de anticorpos medidos por rSBA contra cada um dos 5 sorogrupos e o IC 95% foram calculados exponenciando a média transformada de log2 correspondente e seus limites de IC 95% bilateral no dia 29.
Na população geral, a porcentagem de participantes no grupo **MenFive** com títulos de rSBA de ≥ 128 no dia 29 foi de pelo menos 98,7% para cada sorogrupo. Um perfil semelhante para títulos de rSBA de ≥128 foi observado para cada faixa etária. No grupo MenACWY-D na população geral, a porcentagem de participantes com títulos de rSBA de ≥ 128 foi de pelo menos 94,6% para os sorogrupos A, C, Y e W, enquanto foi de 92,2% para o sorogrupo X, com perfil semelhante observado para cada grupo de idade.
Os TMGs do rSBA contra os sorogrupos A, C, Y, W e X no Dia 169 e no Dia 337 na população por protocolo são apresentadas no Quadro 9.
Com exceção dos TMGs para o sorogrupo X no grupo MenACWY-D, os TMGs no Dia 337 permaneceram mais altas do que os TMGs observados no Dia 1 em ambos os grupos. No grupo **MenFive**, o aumento médio geométrico nos títulos de rSBA foi de 3,7, 110,7, 24,9, 188,7 e 14,1 para os sorogrupos A, C, Y, W e X, respectivamente, no Dia 337, e o mesmo foi de 2,5, 32,4, 12,5, 67,9 e 0,8, respectivamente, para o grupo MenACWY-D.

Quadro 9: Média geométrica dos títulos de rSBA específicos do sorogrupo - Dados de soropersistência para 6 meses e 1 ano - População por protocolo - Estudo ACYWX-03.

		MenACWY-D (N=261)			MenFive (N=523)		
Sorogrupo	Estadística	Visita 1 (Dia 1)	Visita 4 (Dia 169)	Visita 5 (Dia 337)	Visita 1 (Dia 1)	Visita 4 (Dia 169)	Visita 5 (Dia 337)
A	TMG IC 95%	1450,1 (1295,7, 1622,9)	4241,6 (3838,8, 4686,7)	3604,0 (3273,2, 3968,3)	1391,6 (1269,4, 1525,5)	6350,7 (5906,0, 6828,8)	5140,0 (4807,5, 5495,5)
	GMFR IC 95%	-	2,9 (2,6, 3,2)	2,5 (2,2, 2,7)	-	4,6 (4,2, 5,0)	3,7 (3,4, 4,1)
C	TMG IC 95%	8,0 (6,1, 10,6)	445,7 (352,3, 564,0)	268,7 (205,0, 352,2)	8,7 (7,2, 10,5)	1514,1 (1323,5, 1732,0)	984,7 (847,2, 1144,6)
	GMFR IC 95%	-	53,3 (40,1, 70,8)	32,4 (24,1, 43,5)	-	175,0 (141,8, 215,9)	110,7 (89,2, 137,4)
Y	TMG IC 95%	228,0 (176,6, 294,2)	3479,6 (3051,9, 3967,2)	2770,2 (2412,5, 3181,1)	193,8 (159,4, 235,8)	6260,6 (5836,2, 6715,8)	4721,7 (4382,2, 5087,4)
	GMFR IC 95%	-	15,9 (12,6, 20,1)	12,5 (9,9, 15,7)	-	32,1 (26,4, 39,1)	24,9 (20,3, 30,4)
W	TMG IC 95%	50,5 (35,6, 71,6)	5364,0 (4439,7, 6480,8)	3554,3 (2904,1, 4350,2)	44,6 (34,6, 57,4)	12161,7 (11051,2, 13383,8)	8202,9 (7417,3, 9071,8)
	GMFR IC 95%	-	99,2 (71,9, 136,7)	67,9 (49,2, 93,8)	-	278,1 (219,1, 353,0)	188,7 (148,7, 239,4)
X	TMG IC 95%	659,4 (541,2, 803,4)	581,2 (482,2, 700,6)	577,7 (471,5, 707,8)	487,4 (410,2, 579,1)	9299,1 (8448,4, 10235,5)	6611,0 (6021,2, 7258,6)
	GMFR IC 95%	-	0,8 (0,7, 0,9)	0,8 (0,7, 1,0)	-	19,6 (16,3, 23,4)	14,1 (11,8, 16,8)

GMFR = Aumento médio geométrico em comparação com a linha de base (Visita 1).
Os títulos de rSBA transformados em log2 foram usados para construir um IC bilateral de 95% para a diferença média entre a Visita 1, a Visita 4 e a Visita 5 para cada tratamento usando o teste t pareado.
A diferença média e os limites correspondentes do IC de 95% foram aumentados para obter a razão TMG e o IC de 95% correspondente.

Estudo ACYWX-04 (idade entre 18-85 anos)
Este estudo demonstrou que MenFive é altamente imunogênico e imunologicamente não inferior a MenACWY-D para todos os 5 sorogrupos. Os 3 lotes consecutivamente manufaturados de NmCV-5 induziram respostas imunes consistentes.
A porcentagem de participantes com resposta serológica medida por rSBA no dia 29 na população modificada por protocolo (mPP) é apresentada no Quadro 10.
No grupo MenFive, a taxa de resposta serológica foi mais elevada para os sorogrupos C, Y, W e X com uma estimativa pontual de ≥ 90%; a taxa de resposta serológica para o sorogrupo A foi 84,3%. No grupo MenACWY-D a taxa de resposta serológica foi ≥ 89% para os sorogrupos C, Y,e W; a taxa de resposta serológica foi 54,5% para o sorogrupo A e de 13,7% para o sorogrupo X.

Quadro 10: Taxas de resposta serológica contra os sorogrupos A, C, Y, W e X no Dia 29 - população mPP - Estudo ACYWX-04

Sorogrupo	MenFive (N=1170) n (%) (IC de 97,5%)	MenACWY-D (N=380) n (%) (IC de 97,5%)
A	956 (84,3) (81,7, 86,7)	201 (54,5) (48,5, 60,3)
C	1051 (96,7) (95,3, 97,8)	309 (92,5) (88,6, 95,4)
Y	940 (93,6) (91,7, 95,2)	291 (89,8) (85,4, 93,3)
W	1040 (97,2) (95,8, 98,2)	325 (97,0) (94,2, 98,7)
X	945 (90,4) (88,2, 92,4)	40 (13,7) (9,5, 18,9)

Para cálculos de porcentagem, o denominador é o número de participantes com valores não omissos no início e nas visitas pós-vacinação.
Os ICs bilaterais de 95% para cada grupo de tratamento foram calculados usando o método Clopper-Pearson.
Os TMG de rSBA contra os sorogrupos A, C, Y, W e X no Dia 29 na população mPP Population são apresentadas no Quadro 11.
No grupo **MenFive**, os GMTs no dia 29 variaram de 7.016,9 (IC 97,5%: 6.475,7, 7.603,4) para o sorogrupo Y a 21.225,3 (IC 97,5%: 19.061,0, 23.635,2) para o sorogrupo W. No grupo MenACWY-D, os GMTs no dia 29 variaram de 3646,8 (IC 97,5%: 3188,2, 4171,5) para o sorogrupo Y a 11373,6 (IC 97,5%: 9288,1, 13927,5) para o sorogrupo W, excluindo o sorogrupo X.
Os GMTs no grupo **MenFive** foram notavelmente mais altos do que no grupo MenACWY-D para todos os sorogrupos.

Quadro 11: Títulos médios geométricos de rSBA por sorogrupo - População mPP - Estudo ACYWX-04

Sorogrupo	MenFive (N=1170) TMG (IC del 97,5%)	MenACWY-D (N=380) TMG (IC del 97,5%)
Valor inicial		
A	1270,9 (1152,6, 1401,3)	1349,7 (1134,6, 1605,4)
C	25,7 (21,8, 30,3)	32,6 (24,0, 44,3)
Y	133,1 (113,0, 156,7)	111,1 (82,4, 149,7)
W	42,5 (35,2, 51,5)	52,5 (37,2, 73,9)
X	176,6 (150,0, 208,0)	154,2 (112,7, 210,9)
28 dias após a vacinação		
A	14024,7 (13164,8, 14940,8)	5626,0 (5058,1, 6257,7)
C	9682,6 (8743,7, 10722,2)	4470,9 (3703,5, 5397,3)
Y	7016,9 (6475,7, 7603,4)	3646,8 (3188,2, 4171,5)
W	21225,3 (19061,0, 23635,2)	11373,6 (9288,1, 13927,5)
X	9587,1 (8590,4, 10699,4)	266,3 (199,4, 355,6)

Os ICs bilaterais de 97,5% para GMT são estimados usando dados de títulos transformados em log e o teste t. O antilog da média de títulos transformada em log é obtido para calcular o GMT de cada grupo de tratamento. O antilog dos limites de confiança de 97,5% dos títulos médios transformados em log fornece o IC de 97,5% para o GMT de cada grupo de tratamento.
A porcentagem de participantes no grupo **MenFive** com títulos de rSBA de ≥128 no dia 29 foi de pelo menos 98,3% para cada sorogrupo. No grupo MenACWY-D, a porcentagem de participantes com títulos de rSBA ≥128 foi de pelo menos 97,8% para cada sorogrupo, exceto para o sorogrupo X (76,9%).

Estudo DMID-20-0024 (Bebês de 9 a 11 meses de idade)
Esse estudo demonstrou que MenFive é seguro e imunologicamente não inferior ao MenACWY-TT para todos os 5 sorogrupos em bebês de 9 a 11 meses de idade. O estudo também apoia a administração concomitante do **MenFive** com as vacinas de rotina contra EPI, contra sarampo, rubéola e febre amarela. A sororresposta à rubéola foi ligeiramente menor no grupo **MenFive** (80,8%) do que no grupo MenACWYTT (85,0%), mas o significado clínico dessa diferença é desconhecido.
A porcentagem de participantes com taxa de resposta soroprotetora medida por rSBA no dia 29 na população por protocolo é apresentada no Quadro 12.
Para o sorogrupo A, a taxa de resposta soroprotetora (títulos de rSBA ≥ 8 no dia 29) foi de 100% em ambos os grupos. No grupo **MenFive**, a taxa de resposta soroprotetora foi ≥94,4% para os sorogrupos C, Y, W e X. No grupo MenACWY-TT, a taxa de resposta soroprotetora foi ≥97,4% para os sorogrupos C, Y e W, e 17,3% para o sorogrupo X.

Quadro 12: Taxas de resposta soroprotetora (títulos de anticorpos rSBA ≥ 8) contra os sorogrupos A, C, Y, W e X no Dia 29 - População por protocolo - DMID 20-0024

Sorogrupo	MenFive (N = 373) n (%)	MenACWY-TT (N = 191) n (%)	Diferencia estimada (%) IC de 95%
A	373 (100,0%)	191 (100,0%)	0,0 (-1,0, 2,0)
C	369 (98,9%)	190 (99,5%)	- 0,5 (-2,3, 1,9)
Y	352 (94,4%)	186 (97,4%)	-3,0 (-6,3, 0,8)
W	360 (96,5%)	190 (99,5%)	-3,0 (-5,4, -0,4)
X	371 (99,7%)	33 (17,3%)	82,5 (76,4, 87,2)

Os intervalos de confiança são calculados usando o método Miettinen-Nurminen.
O MenFive é declarado não-inferior ao Nimenrix para os sorogrupos A, C, W e Y se o limite inferior do intervalo de confiança de 95% para a resposta soroprotetora excluir a margem de não-inferioridade de -10%.
O MenFive é declarado superior ao Nimenrix para o sorogrupo X se o limite inferior do intervalo de confiança de 95% para a resposta soroprotetora for maior que 30%.

5.2 Propriedades farmacocinéticas
Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica
Estudos de toxicidade e da tolerância
Em um estudo de toxicidade de dose repetida em coelhos, a administração IM de **MenFive** foi bem tolerada. As alterações não adversas nos escores dérmicos, globulina e os achados microscópicos no local da injeção foram resolvidos, parcialmente resolvidos e/ou tendiam à recuperação pela necropsia de recuperação

Genotoxicidade e carcinogenicidade:
Não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade in vitro.

Toxicidade reprodutiva
Num estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em ratos, **MenFive** não teve quaisquer efeitos na fertilidade materna ou no desenvolvimento pré-natal e pós-natal da cria após a exposição da mãe durante os períodos de pré-acasalamento, gestação ou lactação.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes
- Sacarose
- Citrato de sódio dihidratado
- Tampão Tris
- Cloreto de Sódio
- Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades
Na ausência de estudos de compatibilidade, esta vacina não deve ser misturada com outros medicamentos

6.3 Prazo de validade
O prazo de validade da vacina está indicado no rótulo e na embalagem.
Uma vez abertos, os frascos multidoses devem ser usados o mais rápido possível e dentro de 6 horas quando mantidos entre +2°C e +8°C. Todos os frascos multidoses abertos de **MenFive** devem ser descartados no final da sessão de imunização ou dentro de seis horas, o que ocorrer primeiro.

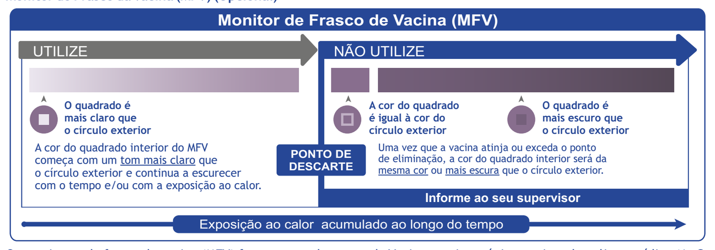
6.4 Precauções especiais de armazenamento
Guardar no frigorífico (+2°C a +8°C). Proteger da luz.
O diluente não deve ser congelado, mas deve ser mantido refrigerado

Frasco multidose aberto (Após a primeira utilização)
Para as condições de conservação após a primeira abertura do medicamento ver a seção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente
MenFive é fornecido na forma de um pó liofilizado em frascos unidose ou de 5 doses junto com diluente nas apresentações listadas abaixo
1 dose - 0,5 ml por frasco
5 doses - 2,5 ml por frasco

6.6 Instruções de uso, manuseio e descarte
Administração
A vacina reconstituída é uma solução incolor a amarelo pálido.
A vacina **MenFive** liofilizada é reconstituída pela injeção asséptica do volume inteiro de diluente de cloreto de sódio 0,9% fornecido com a vacina, no frasco de dose única ou frasco de 5 doses) contendo o componente MenACYWX liofilizado, seguido de agitação suave para garantir que todo o conteúdo seja solubilizado. A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente antes da administração e descartada se forem observadas partículas.
O monitor do frasco da vacina (ver a figura), para este tipo de vacina é colocado na tampa do frasco e deve ser descartado quando a vacina está sendo reconstituída.
Deve ser usada a técnica asséptica para retirar a dose para administração. Cada dose de 0,5 ml da vacina é retirada para uma seringa para injeção e administrada por via intramuscular. Devem ser usadas agulhas e seringas estéreis separadas para cada indivíduo. Deve-se tomar cuidado para garantir que uma dose completa de 0,5 ml seja administrada. Caso uma dose completa de 0,5 ml não possa ser extraída do frasco, o volume restante deve ser descartado. O excesso de vacina de vários frascos não deve ser misturado.
Após a primeira abertura, os frascos multidoses devem ser usados o mais rápido possível e dentro de 6 horas quando mantidos entre +2°C e +8°C. Qualquer vacina não utilizada deve ser descartada.
Para facilitar a rastreabilidade da vacina, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser registrados para cada receptor.

Monitor do Frasco da Vacina (MFV) (Opcional)



Os monitores de frasco da vacina (MFV) fazem parte da tampa da Vacina meningocócica conjugada polissacarídica (A, C, Y, W, X) (Liofilizada) **MenFive** fornecida pelo Serum Institute of India Pvt. Ltd. Este é um ponto sensível ao tempo e à temperatura que dá uma indicação do calor acumulado ao qual tem sido exposta a ampola. Isto adverte ao usuário final quando a exposição ao calor provavelmente degradou a vacina além de um nível aceitável.

A interpretação do MFV é muito simples. Concentre no quadrado central. A cor do quadrado mudará progressivamente. Enquanto a cor deste quadrado é mais clara do que a cor do círculo exterior, a vacina pode ser utilizada. Assim que a cor do quadrado central tiver a mesma coloração que a do círculo exterior ou também uma coloração mais escura do que a cor do círculo exterior, a ampola deve ser descartada.

Disposição
Qualquer vacina não utilizada ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais. Os derramamentos devem ser desinfetados com um desinfetante apropriado.

7. DATA DE REVISÃO DO TEXTO : Novembro de 2023

Fabricada por:
SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD.
212/2, Hadapsar, Pune 411028, INDIA
A proteção desde o nascimento

Spanish

Vacuna Conjugada Antimeningocócica Polisacárida (A, C, Y, W, X) (Liofilizada)
MenFive

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO
MenFive
Vacuna Conjugada Antimeningocócica Polisacárida MenFive (A, C, Y, W, X) (Liofilizada)

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Cada dosis (0,5 ml) contiene:
5 µg de cada polisacárido meningocócico A, C, Y, W y X conjugados individualmente con una proteína portadora. Los polisacáridos de los serogrupos A y X se conjugan individualmente con toxoide tetánico purificado y los polisacáridos de los serogrupos C, W e Y se conjugan con la proteína recombinante CRM197 (material reactivo cruzado 197, un mutante no tóxico de la toxina diftérica).

Nombres de los ingredientes	Cantidad por dosis (0,5 ml) tras reconstitución
Polisacárido de *N. meningitidis* del grupo A conjugado con TT	5 µg
Polisacárido de *N. meningitidis* del grupo C conjugado con CRM197	5 µg
Polisacárido de *N. meningitidis* del grupo Y conjugado con CRM197	5 µg
Polisacárido de *N. meningitidis* del grupo W conjugado con CRM197	5 µg
Polisacárido del grupo X de *N. meningitidis* conjugado con CRM197	5 µg
Toxoide tetánico purificado	7,8 a 33,4 µg
CRM197 recombinante	11,7 a 50,1 µg

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA
MenFive es una vacuna formulada liofilizada disponible en dos presentaciones: frasco de 5 dosis y frasco monodosis. La vacuna liofilizada debe reconstituirse con el diluyente suministrado, es decir, cloruro sódico al 0,9%, antes de su administración.

Frasco de 5 dosis :
Para la preparación de **MenFive**, el frasco de 5 dosis de la vacuna se reconstituye con 2,5 ml del diluyente suministrado, es decir, cloruro sódico al 0,9%.

Frasco monodosis :
Para la preparación de **MenFive**, el frasco monodosis de la vacuna se reconstituye con 0,5 ml del diluyente suministrado, es decir 0,9% de cloruro sódico.
Ni la vacuna ni el diluyente contienen conservantes.

4 INFORMACIONES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas
MenFive está indicada en la inmunización activa de personas de edad de entre 9 meses a 85 años contra la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, Y, W y X.

4.2 Posología y forma de administración
Dosificación
El esquema de vacunación **MenFive** consiste en una dosis de 0,5 ml.

Método de administración
MenFive es sólo para inyección intramuscular (IM), preferiblemente en el músculo deltoides. En niños de edad de menos de 5 años, la cara anterolateral del muslo puede ser un lugar de inyección alternativo si la inyección en el músculo deltoides no es factible. Para las instrucciones de administración, véase el apartado 6.6.

4.3 Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier de los excipientes incluidos en la sección 6 .1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso
Hipersensibilidad, incluida la anafilaxia
Al igual que con todas las vacunas inyectables, deben estar inmediatamente disponibles el tratamiento médico y la supervisión adecuados. Son teóricamente posibles reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones tipo alérgicas después de la administración de **MenFive**.

Enfermedad concomitante
Al igual que con otras vacunas, la administración de **MenFive** debe postergarse en individuos que están sufriendo una enfermedad febril aguda grave. Una temperatura corporal de ≥ 38°C o una infección activa son motivos para posponer la vacunación.

Riesgo de hemorragia con la administración intramuscular
Al igual que con otras inyecciones intramusculares, **MenFive** debe administrarse con precaución en individuos con trombocitopenia, cualquier trastorno de la coagulación o aquellos que reciben terapia anticoagulante, ya que en estos individuos pueden producirse hemorragias y lesiones tras la administración intramuscular.

Individuos inmunocomprometidos
No se dispone de datos sobre la inocuidad y la eficacia de la administración de **MenFive** en personas viviendo con VIH. Los clínicos deben evaluar los riesgos y beneficios potenciales de administrar esta vacuna en estas poblaciones, teniendo en cuenta el hecho de que las personas que viven con la infección por el VIH tienen un mayor riesgo de contraer la enfermedad meningocócica. Se desconoce si los individuos con una respuesta inmunitaria alterada, incluidos los que reciben tratamiento inmunosupresor, obtendrán la misma respuesta al régimen de vacunación que los individuos inmunocompetentes.

Síncope
Pueden producirse síncopes (desmayos) después o incluso antes de cualquier vacunación, especialmente en adolescentes, como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Es importante disponer de procedimientos para evitar lesiones por desmayo.

Duración de la protección
Aunque hubo una reducción en los títulos de anticuerpos un año después de la vacunación, los títulos eran significativamente más elevados en el grupo **MenFive** en comparación con el grupo de control (Véase la sección 5.1, Propiedades Farmacodinámicas).

Protección contra la enfermedad meningocócica
Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con **MenFive** puede no proteger a todos los individuos vacunados (ver la sección 5.1). **MenFive** sólo confiere protección frente a los serogrupos A, C, W, Y y X de *Neisseria meningitidis*. **MenFive** no protege contra otros serogrupos de *Neisseria meningitidis*, otras bacterias, virus, hongos, micobacterias, etc.

Efectos de la vacuna **MenFive** en las concentraciones de anticuerpos antitetánicos y antidiftéricos
Aunque se ha observado un aumento en las concentraciones de anticuerpos contra el toxoide tetánico y la difteria tras la vacunación con **MenFive**, esta vacuna no puede sustituir a la vacunación sistemática contra el tétanos y la difteria.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Se ha evaluado la seguridad, inmunogenicidad y no interferencia de **MenFive** con otras vacunas sistemáticas concomitantes del EPI como el sarampión, la rubéola y la fiebre amarilla en lactantes de 9 a 11 meses de edad. Los datos apoyan la administración conjunta de estas vacunas.
Las vacunas concomitantes deben administrarse siempre en puntos de inyección separados y preferiblemente contralaterales.
No se ha estudiado la administración concomitante de **MenFive** con otras vacunas distintas de las vacunas enumeradas anteriormente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia
Fertilidad
Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos respecto de la fertilidad femenina.

Embarazo
MenFive no ha sido evaluada en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos respecto del embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal. (Véase el apartado 5.3).
La administración de **MenFive** durante el embarazo sólo debe considerarse cuando los beneficios potenciales superen cualquier riesgo para la madre y el feto.
Lactancia maternal
Se desconoce si **MenFive** se excreta en la leche humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Es poco probable que **MenFive** afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Efectos no deseados
Resumen del perfil de seguridad :
La seguridad general de **MenFive** se basa en los datos de cinco ensayos clínicos (ACYWX-01, ACYWX-02, ACYWX-03 y ACYWX-04 y DMID 20-0024) realizados en EE.UU., Mali, Gambia y la India.

Tabla 1: Resumen de los estudios clínicos

Identificación del estudio	País de estudio	Diseño del estudio	Población (edad) Calendario de vacunación	Grupos de estudio	Número de participantes
ACYWX-01	Estados Unidos	Estudio activo, controlado, aleatorizado, de tres brazos, monocéntrico, ciego al observador.	Adultos (de 18 a 45 años inclusive) Calendario de vacunación: 1 dosis el día 0	**MenFive** con adyuvante	20
				MenFive* sin adyuvante	20
				MenACWY-D	20
ACYWX-02	Mali	Estudio activo, controlado, aleatorizado, de tres brazos, monocéntrico, ciego al observador.	Niños (de 12 a 16 meses inclusive) Esquema de vacunación: 2 dosis el día 0 y el día 84	Sin adyuvante **MenFive**	149
				Con adyuvante **MenFive**	150
				MenACWY-D	76
ACYWX-03	Mali y Gambia	Estudio, activo, controlado, aleatorizado, multicéntrico, de dos brazos, ciego al observador	Adultos (de 18 a 29 años inclusive)	**MenFive**	400
				MenACWY-D	200
			Adolescentes (de 11 a 17 años inclusive)	**MenFive**	400
				MenACWY-D	200
			Niños (de 2 a 10 años inclusive)	**MenFive**	400
				MenACWY-D	200
			Calendario de vacunación: 1 dosis el día 0		
ACYWX-04	India	Estudio, activo, controlado, aleatorizado, multicéntrico, de dos brazos, ciego al observador	Adultos (de 18 a 85 años inclusive) Calendario de vacunación: 1 dosis el día 0	**MenFive**	1233
				MenACWY-D	407
DMID 20-0024	Mali	Estudio de no-inferioridad, aleatorizado, en un solo sitio.	Lactantes de edad de 9 meses (elegibilidad entre 9 – 11 meses)	**MenFive**	400
				MenACWY-TT	200

MenACWY-D: Menactra® fabricada por: Sanofi Pasteur Inc, USA
MenACWY-TT: Nimenrix® fabricada por: Pfizer, Bélgica
* Dado que no hubo diferencias significativas en el perfil de reactogenicidad y seguridad de las 2 formulaciones de **MenFive** (con y sin adyuvante), los datos de la formulación adyuvada se consideran como corroborantes respecto al perfil de reactogenicidad y seguridad de la vacuna **MenFive**.

En general, las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron **MenFive** y los que recibieron la vacuna de control.
El número total de dosis de **MenFive** administradas en participantes de 9 meses a 85 años es 3461 (de los cuales 3146 correspondieron a la formulación sin adyuvante).

Reacciones adversas a los medicamentos
Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se clasifican según las clases de sistemas de órganos (CSO) de MedDRA. Dentro de cada CSO, los términos preferidos se ordenan por frecuencia decreciente y luego por orden decreciente de gravedad. Las frecuencias de las reacciones adversas se definen como: muy común (≥1/10); común (≥1/100 a <1/10); poco común (≥1/1.000 a <1/100); rara (≥1/10.000 a <1/1000); muy rara (<1/10.000) y se desconoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas a los medicamentos

MedDRA SOC	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Dolor de cabeza[#]
	Común	Irritabilidad*
	Poco común	Somnolencia*
Trastornos gastrointestinales	Común	Diarrhea
	Poco común	Vómitos
Trastornos de metabolismo y nutrición	Común	Anorexia
Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos	Común	Mialgia[#], artralgia[#]
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Muy común	Dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección
	Común	Hinchazón/endurecimiento, pirexia[$], fatiga
	Poco común	Eritema en el lugar de la inyección

* En niños de menos de 6 años
\# En participantes de edad de ≥6 años
[$] La pirexia incluye el estado febril y la fiebre

4.9 Sobredosis
No se ha notificado ningún caso de sobredosis.
No existe un tratamiento específico para la sobredosis con **MenFive**. En caso de sobredosis, el individuo debe ser vigilado y debe recibir un tratamiento de apoyo basado en el juicio clínico del médico.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico :
Vacunas, vacunas bacterianas, vacunas meningocócicas, Código ATC: J07AH

Mecanismo de acción
Los anticuerpos anticapsulares meningocócicos protegen contra la enfermedad meningocócica mediante una actividad bactericida mediada por el complemento. **MenFive** induce la producción de anticuerpos bactericidas contra los polisacáridos capsulares de *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W, Y y X cuando se evalúa mediante el ensayo de actividad bactericida en suero de conejo (rSBA).

Datos de inmunogenicidad de los estudios clínicos :
A continuación, se resumen los datos de inmunogenicidad de los 5 estudios clínicos (el resumen general del diseño del estudio se muestra en la Tabla 1). La medida funcional de inmunogenicidad utilizada en todos estos estudios fue un rSBA que mide la capacidad de los anticuerpos para matar meningococos, en conjunción con el complemento de conejo. La respuesta serológica se definió como un título de rSBA de ≥32 después de la inmunización para los participantes con un título de rSBA antes de la inmunización de <8, o un aumento ≥4 veces con respecto a los valores iniciales para los participantes con un título de rSBA de ≥8 antes de la inmunización.

Estudio ACYWX-01 (Adultos: de edad de entre 18-45 años)
La tasa de respuesta serológica frente a los serogrupos A, C, W e Y fue alta (≥70 %) en todos los grupos de tratamiento, mientras que en el caso del serogrupo X se observó una respuesta serológica en el 95,0 % de los participantes del grupo de tratamiento de **MenFive** con adyuvante, 85,0% en el grupo **MenFive** sin adyuvante y 5,0% en el grupo MenACWY-D (Tabla 3).

Tabla 3: Tasas de respuesta serológica frente a los serogrupos A, C, Y, W y X 28 días después de la vacunación - Población por protocolo (Estudio ACYWX-01)

Serogrupo	MenFive sin adyuvante (N= 20) n (%) (IC 95%)	MenFive con adyuvante (N= 20) n (%) (IC 95%)	MenACWY-D (N= 20) n (%) (IC 95%)
A	14 (70,0) (45,7 - 88,1)	17 (85,0) (62,1 - 96,8)	16 (80,0) (56,3 - 94,3)
C	20 (100,0) (83,2 - 100,0)	19 (95,0) (75,1 - 99,9)	17 (85,0) (62,1 - 96,8)
Y	19 (95,0) (75,1 - 99,9)	19 (95,0) (75,1 - 99,9)	15 (75,0) (50,9 - 91,3)
W	19 (95,0) (75,1 - 99,9)	20 (100,0) (83,2 - 100,0)	16 (80,0) (56,3 - 94,3)
X	17 (85,0) (62,1 - 96,8)	19 (95,0) (75,1 - 99,9)	1 (5,0) (0,1 - 24,9)

IC del 95% de la prueba exacta de Fischer.
Para el cálculo de los porcentajes, el denominador es el número de participantes con valores no ausentes al inicio del estudio y en las visitas posteriores a la vacunación.
Aunque se observaron algunas diferencias en los grupos de tratamiento en comparación con los valores iniciales, los títulos medios geométricos (GMT) de rSBA frente a los serogrupos A, C, W e Y aumentaron en todos los grupos de tratamiento 28 días después de la vacunación. En el día 29, las GMT de rSBA tendieron a ser más elevadas en los grupos con adyuvante y sin adyuvante de **MenFive** en comparación con el grupo MenACWY-D (Tabla 4). Para el serogrupo X, se observó un aumento de los TMG de rSBA en los grupos de **MenFive** con y sin adyuvante.

Tabla 4: Títulos medios geométricos de rSBA por serogrupo - Población por protocolo (Estudio ACYWX-01)

Serogrupo	MenFive sin adyuvante (N= 20) TMG (IC 95%)	MenFive con adyuvante (N= 20) TMG (IC 95%)	MenACWY-D (N= 20) TMG (IC 95%)
Valor inicial			
A	350 (119, 1025)	187 (49,6, 708)	33,1 (8,42, 130)
C	4,29 (2,01, 9,15)	9,85 (3,77, 25,7)	5,66 (2,15, 14,9)
Y	24,3 (6,16, 95,4)	10,2 (3,03, 34,4)	53,8 (14,2, 204)
W	26,9 (6,19, 117)	8,00 (2,44, 26,2)	13,9 (4,16, 46,6)
X	5,28 (1,89, 14,8)	6,28 (2,44, 16,1)	3,36 (1,76, 6,43)
28 días después de la vacunación			
A	5595 (3324, 9418)	6889 (3767, 12596)	3214 (1978, 5222)
C	6208 (3579, 10771)	4096 (1720, 9756)	388 (139, 1085)
Y	9410 (4935, 17942)	4545 (1700, 12149)	2353 (1302, 4251)
W	11191 (6720, 18635)	8192 (3439, 19513)	1261 (388, 4091)
X	1607 (892, 2895)	1351 (577, 3165)	3,14 (1,73, 5,71)

El porcentaje de participantes con títulos de rSBA ≥128 en el día 29 varió entre el 95,0% y el 100% en ambos grupos de **MenFive** para los cinco serogrupos, mientras que osciló entre el 90,0% y el100% en el grupo MenACWY-D para los serogrupos A, C, Y y W y el 10% para el serogrupo X.

Estudio ACYWX-02 (Niños: entre 12 a 16 meses)
En este estudio, los participantes fueron asignados en una proporción de 2:2:1 para recibir **MenFive** sin adyuvante, **MenFive** con adyuvante de alumbre, o la vacuna cuadrivalente MenACWY-D con licencia, administrada por vía intramuscular en dos dosis con intervalo de 12 semanas, es decir, el día 0 y el día 84. La inmunogenicidad se evaluó en los días 0, 28, 84 y 112.
A los 28 días después de la primera dosis de la vacuna, se observó una respuesta serológica en >97% de los participantes de cada grupo de **MenFive** para los cinco serogrupos, mientras que en el grupo MenACWY-D se la observó en al menos 90% de los participantes sólo para los serogrupos A y W y se la observó en 69,4% de los participantes para el serogrupo C. En la visita del día 112, programada 28 días después de la segunda dosis de vacuna, se observó una respuesta serológica en >98% de los participantes de los tres grupos para todos los serogrupos incluidos en las vacunas correspondientes (Tabla 5).

Tabla 5: Tasas de respuesta serológica frente a los serotipos A, C, Y, W y X, 28 días después de cada inyección (Población por protocolo) - Estudio ACYWX-02

Serogrupo	MenFive sin adyuvante (N= 144) n% (IC 95%)	MenFive con adyuvante (N= 144) n% (IC 95%)	MenACWY-D (N= 72) n% (IC 95%)
Día 28			
A	143 (99,3) (96,19, 99,98)	144 (100,0) (97,47,100,00)	70 (97,2) (90,32, 99,66)
C	141 (98,6) (95,04, 99,83)	141 (97,9) (94,03, 99,57)	50 (69,4) (57,47, 79,76)
Y	140 (97,2) (93,04, 99,24)	142 (98,6) (95,07, 99,83)	63 (87,5) (77,59, 94,12)
W	140 (97,9) (93,99, 99,57)	140 (97,9) (93,99, 99,57)	65 (90,3) (80,99, 96,00)
X	144 (100,0) (97,47,100,00)	142 (98,6) (95,07, 99,83)	12 (16,7) (8,92, 27,30)
Día 112			
A	143 (99,3) (96,19, 99,98)	144 (100,0) (97,47, 100,00)	71 (98,6) (92,50, 99,96)
C	142 (99,3) (96,17, 99,98)	144 (100,0) (97,47, 100,00)	72 (100,0) (95,01, 100,00)
Y	144 (100,0) (97,47, 100,00)	142 (98,6) (95,07, 99,83)	71 (98,6) (92,50, 99,96)
W	142 (99,3) (96.17, 99,98)	143 (100,0) (97,45, 100,00)	71 (98,6) (92,50, 99,96)
X	143 (99,3) (96,19, 99,98)	143 (99,3) (96,19, 99,98)	19 (26,4) (16,70, 38,10)

Los IC eran IC del 95% bilaterales de Clopper-Pearson.
Para el cálculo de los porcentajes, el denominador es el número de participantes con valores no ausentes al inicio del estudio y en las visitas posteriores a la vacunación.
Los TMG de rSBA fueron notablemente superiores en los grupos **MenFive** con y sin adyuvante en comparación con el grupo MenACWY-D para todos los serogrupos en todos los periodos de evaluación tras la vacunación (Tabla 6).

Tabla 6: Títulos medios geométricos de rSBA por serogrupo antes de la inyección y 28 días después de cada inyección (Población por protocolo) - Estudio ACYWX 02

Serogrupo	MenFive sin adyuvante (N= 144) TMG (IC del 95%))	MenFive con adyuvante (N= 144) TMG (IC del 95%)	MenACWY-D (N= 72) TMG (IC del 95%)
Día 0			
A	3,8 (2,81, 5,18)	4,3 (3,08, 5,89)	4,4 (2,74, 6,95)
C	2,2 (1,97, 2,37)	2,0 (NA, NA)*	2,0 (NA, NA)*
Y	3,6 (2,74, 4,64)	4,1 (3,08, 5,55)	3,9 (2,63, 5,86)
W	2,8 (2,22, 3,52)	2,5 (2,09, 2,91)	2,2 (1,91, 2,64)
X	3,5 (2,70, 4,61)	3,2 (2,50, 4,19)	3,2 (2,21, 4,66)
Día 28			
A	7732,2 (6462,42, 9251,52)	7368,8 (6210,80, 8742,81)	3866,1 (2841,91, 5259,43)
C	1143,9 (929,32, 1407,98)	1095,4 (877,66, 1367,12)	67,8 (39,69, 115,84)
Y	2366,2 (1837,37, 3047,14)	3010,0 (2490,61, 3637,74)	676,9 (392,43, 1167,54)
W	6533,4 (4868,00, 8768,46)	5363,2 (3927,83, 7323,21)	1127,5 (614,73, 2067,93)
X	7548,3 (6442,99, 8843,32)	8152,7 (6717,91, 9893,84)	6,9 (3,82, 12,56)
Día 84			
A	4687,0 (3919,72, 5604,44)	4488,3 (3600,74, 5594,57)	2786,9 (2003,18, 3877,24)
C	436,8 (342,33, 557,34)	348,4 (272,51, 445,33)	29,6 (18,73, 46,87)
Y	1171,7 (891,95, 1539,31)	1386,8 (1129,10, 1703,21)	426,4 (252,21,720,93)
W	2555,6 (1839,63, 3550,22)	2222,6 (1673,59, 2951,80)	483,3 (242,96,961,24)
X	3511,3 (2934,73, 4201,08)	3113,2 (2552,53, 3796,93)	6,7 (3,73,11,91)
Día 112			
A	6226,3 (5435,42, 7132,33)	6166,7 (5375,47, 7074,35)	4871,0 (3833,59, 6189,12)
C	1366,9 (1173,58, 1592,01)	1393,4 (1200,54, 1617,35)	410,3 (324,93, 518,11)
Y	3189,0 (2700,52, 3765,84)	3266,7 (2800,84, 3810,01)	1194,5 (809,00, 1763,78)
W	8035,8 (6255,62, 10322,51)	7056,4 (5622,17, 8856,57)	2482,8 (1567,27, 3933,27)
X	5363,2 (4523,30, 6359,15)	6286,6 (5515,16, 7165,86)	11,6 (6,35, 21,34)

** Para el serogrupo C, todos los participantes tienen los mismos valores de títulos en el inicio en los grupos de **MenFive** con adyuvante y MenACWY-D.*

A los 28 días después de recibir la primera dosis, >97% de los participantes de ambos grupos de **MenFive** tenían títulos de SBA de al menos 128 frente a los cinco serogrupos, mientras que en el grupo MenACWY-D, los títulos de SBA de al menos 128 en al menos 90% de los participantes se limitaban a los serogrupos A y W. La respuesta en el grupo MenACWY-D frente al serogrupo C fue del 54%, mientras que fue del 99% en el grupo **MenFive** sin adyuvante.
Justo antes de recibir la segunda dosis (el día 84), al menos el 91% de los participantes de ambos grupos de **MenFive** continuaron teniendo títulos de SBA de al menos 128 frente a los cinco serogrupos. En el grupo MenACWY-D, este umbral (≥128) se mantuvo en más del 90% de los participantes sólo para el serogrupo A; para el serogrupo C, el 36% de los participantes (IC 95%, 25 a 48) tenían un título SBA de al menos 128.
A los 28 días de recibir la segunda dosis (día 112), al menos el 99% de los participantes de ambos grupos de **MenFive** tenían un título de SBA de al menos 128 frente a los cinco serogrupos. En el grupo MenACWY-D, este umbral se cumplió en al menos el 91% de los participantes para los serogrupos A, C, W e Y.
En este estudio, se observó que una dosis única de **MenFive** provocaba respuestas inmunitarias similares a las observadas con dos dosis de MenACWY-D. La vacuna **MenFive** con adyuvante no proporcionó ningún beneficio perceptible en comparación con la vacuna **MenFive** sin adyuvante.

Estudio ACYWX-03 (edad 2-29 años)
El porcentaje de participantes con respuesta serológica medida por rSBA 28 días después de la vacunación (día 29) en la población PP se presenta en la Tabla 7.
MenFive ha demostrado no ser inferior a la vacuna autorizada MenACWY -D en términos de respuesta. serológico el día 29.
En el grupo **MenFive**, la proporción de participantes con respuesta serológica el día 29 en la población general fue mayor para los serogrupos C, Y, W y X, con una estimación puntual de respuesta serológica de ≥97,0%; la tasa de respuesta serológica para el serogrupo A fue del 70,5%. En el grupo MenACWY-D, la proporción de participantes con respuesta serológica en el día 29 fue ≥92,0% para los serogrupos C, Y y W; la tasa de respuesta serológica fue del 50,0% para el serogrupo A y del 9,5% para el serogrupo X. La tasa de respuesta serológica en el grupo **MenFive** fue superior a la del grupo MenACWY-D para todos los serogrupos en la población general y en cada grupo de edad.

Tabla 7: Tasas de respuesta serológica frente a los serogrupos A, C, Y, W y X, 28 días después de la vacunación - Población según protocolo - Estudio ACYWX-03

Serogrupo	MenFive (N= 1198) n (%) (IC del 95%)	MenACWY-D (N= 595) n (%) (IC del 95%)
A	814 (70,5) (67,8, 73,2)	286 (50,0) (45,8, 54,2)
C	1109 (97,9) (96,9, 98,6)	531 (95,5) (93,4, 97,1)
Y	1019 (97,0) (95,7, 97,9)	494 (92,0) (89,4, 94,1)
W	1081 (98,5) (97,6, 99,2)	520 (97,4) (95,6, 98,6)
X	1099 (97,2) (96,0, 98,1)	48 (9,5) (7,1, 12,4)

Para calcular los porcentajes, el denominador es el número de participantes con valores no ausentes en las visitas inicial y posterior a la vacunación. Los IC del 95% para cada grupo de tratamiento se calcularon mediante el método de Clopper-Pearson.
El TMG de rSBA frente a los serogrupos A, C, Y, W y X en el día 29 en la población PP se presenta en la Tabla 8.
MenFive demostró no ser inferior a la vacuna autorizada MenACWY-D en términos de respuesta serológica el día 29 en la población PP. En el grupo **MenFive**, los TMG el día 29 en la población general eran más altos en los serogrupos W, Y y X; Se observaron TMG más bajos para el serogrupo C. Con la excepción del serogrupo X, se observó un perfil similar en el grupo MenACWY-D. Los TMG en el grupo **MenFive** eran notablemente superiores a los del grupo MenACWY-D en la población general y en cada grupo de edad para todos los serogrupos.

Tabla 8: Títulos medianos geométricos de rSBA por serogrupo - población por protocolo - Estudio ACYWX-03

Serogrupo	MenFive (N= 1198) TMG (IC 95%)	MenACWY-D (N= 595) TMG (IC 95%)
Valor inicial		
A	1431,6 (1350,6, 1517,5)	1477,7 (1364,2, 1600,6)
C	8,0 (7,1, 9,0)	7,4 (6,2, 8,7)
Y	204,3 (180,3, 231,5)	215.3 (181,9, 254.9)
W	40,4 (34,2, 47,5)	45,8 (36,3, 57,7)
X	466,6 (417,2, 521,8)	488,2 (418,2, 570,0)
28 días después de la vacunación		
A	8009,9 (7631,7, 8407,0)	4729,7 (4420,0, 5061,2)
C	5587,2 (5123,7, 6092,5)	1854,9 (1619,6, 2124,4)
Y	10844,8 (10260,2, 11462,8)	4815,6 (4380,9, 5293,4)
W	28963,4 (26804,6, 31295,9)	12294,6 (10778,9, 14023,4)
X	31290,4 (29222,2, 33505,1)	737,1 (641,3, 847,4)

Para cada tratamiento, el TMG de anticuerpos medidos por rSBA frente a cada uno de los 5 serogrupos y el IC del 95% se calcularon exponenciando la media correspondiente transformada de log2 y sus límites de IC 95% bilateral el día 29.
En la población general, el porcentaje de participantes en el grupo **MenFive** con títulos de rSBA ≥ 128 en el día 29 fue de al menos el 98,7% para cada serogrupo. Se observó un perfil similar para los títulos de rSBA de ≥128 en cada grupo de edad.
En el grupo MenACWY-D de la población general, el porcentaje de participantes con títulos de rSBA ≥ 128 fue de al menos el 94,6% para los serogrupos A, C, Y y W, mientras que fue del 92,2% para el serogrupo X, observándose un perfil similar para cada grupo de edad.
Los TMG de rSBA frente a los serogrupos A, C, Y, W y X el día 169 y el día 337 en la población por protocolo se presentan en la Tabla 9.
Con la excepción de los TMG para el serogrupo X en el grupo MenACWY-D, los TMG el Día 337 siguieron siendo superiores a los TMG observados el Día 1 en ambos grupos. En el grupo MenFive, el aumento en la media geométrica de los títulos rSBA fue de 3,7, 110,7, 24,9, 188,7 y 14,1 para los serogrupos A, C, Y, W y X, respectivamente, el día 337, y el mismo fue de 2,5, 32,4,12,5, 67,9 y 0,8, respectivamente, para el grupo MenACWY-D.

Tabla 9: Títulos medios geométricos de rSBA específicos de serogrupo - Datos de seropersistencia para 6 meses y 1 año - Población por protocolo - Estudio ACYWX-03

		MenACWY-D (N=261)			MenFive (N=523)		
Serogrupo	Estadística	Visita 1 (Día 1)	Visita 4 (Día 169)	Visita 5 (Día 337)	Visita 1 (Día 1)	Visita 4 (Día 169)	Visita 5 (Día 337)
A	TMG IC 95%	1450,1 (1295,7, 1622,9)	4241,6 (3838,8, 4686,7)	3604,0 (3273,2, 3968,3)	1391,6 (1269,4, 1525,5)	6350,7 (5906,0, 6828,8)	5140,0 (4807,5, 5495,5)
	GMFR IC 95%	-	2,9 (2,6, 3,2)	2,5 (2,2, 2,7)	-	4,6 (4,2, 5,0)	3,7 (3,4, 4,1)
C	TMG IC 95%	8,0 (6,1, 10,6)	445,7 (352,3, 564,0)	268,7 (205,0, 352,2)	8,7 (7,2, 10,5)	1514,1 (1323,5, 1732,0)	984,7 (847,2, 1144,6)
	GMFR IC 95%	-	53,3 (40,1, 70,8)	32,4 (24,1, 43,5)	-	175,0 (141,8, 215,9)	110,7 (89,2, 137,4)
Y	TMG IC 95%	228,0 (176,6, 294,2)	3479,6 (3051,9, 3967,2)	2770,2 (2412,5, 3181,1)	193,8 (159,4, 235,8)	6260,6 (5836,2, 6715,8)	4721,7 (4382,2, 5087,4)
	GMFR IC 95%	-	15,9 (12,6, 20,1)	12,5 (9,9, 15,7)	-	32,1 (26,4, 39,1)	24,9 (20,3, 30,4)
W	TMG IC 95%	50,5 (35,6, 71,6)	5364,0 (4439,7, 6480,8)	3554,3 (2904,1, 4350,2)	44,6 (34,6, 57,4)	12161,7 (11051,2, 13383,8)	8202,9 (7417,3, 9071,8)
	GMFR IC 95%	-	99,2 (71,9, 136,7)	67,9 (49,2, 93,8)	-	278,1 (219,1, 353,0)	188,7 (148,7, 239,4)
X	TMG IC 95%	659,4 (541,2, 803,4)	581,2 (482,2, 700,6)	577,7 (471,5, 707,8)	487,4 (410,2, 579,1)	9299,1 (8448,4, 10235,5)	6611,0 (6021,2, 7258,6)
	GMFR IC 95%	-	0,8 (0,7, 0,9)	0,8 (0,7, 1,0)	-	19,6 (16,3, 23,4)	14,1 (11,8, 16,8)

GMFR = Aumento medio geométrico comparado con el valor inicial (Visita 1) Los títulos de rSBA transformados por log2 se utilizaron para construir un IC del 95% bilateral para la diferencia media entre la Visita 1 la Visita 4 y la Visita 5 para cada tratamiento utilizando la prueba t pareada.
La diferencia media y los límites correspondientes del IC del 95% se potenciaron para obtener la razón TMG y el IC del 95% correspondiente.

Estudio ACYWX-04 (edad 18-85 años)
Este estudio demostró que **MenFive** es altamente inmunogénico e inmunológicamente no inferior a MenACWY-D para los 5 serogrupos. Los 3 lotes de NmCV-5 fabricados consecutivamente indujeron respuestas inmunitarias coherentes.
El porcentaje de participantes con respuesta serológica medida por rSBA en el día 29 en la población modificada por protocolo (mPP) se presenta en la Tabla 10.
En el grupo MenFive, la tasa de respuesta serológica fue mayor para los serogrupos C, Y, W y X, con una estimación puntual de ≥ 90%; la tasa de respuesta serológica para el serogrupo A fue del 84,3%. En el grupo MenACWY-D, la tasa de respuesta serológica fue ≥ 89% para los serogrupos C, Y,y W; la tasa de respuesta serológica fue del 54,5% para el serogrupo A y del 13,7% para el serogrupo X.

Tabla 10: Tasas de respuesta serológica frente a los serotipos A, C, Y, W y X el día 29 - población mPP - Estudio ACYWX-04

Serogrupo	MenFive (N=1170) n (%) (IC de 97,5%)	MenACWY-D (N=380) n (%) (IC de 97,5%)
A	956 (84,3) (81,7, 86,7)	201 (54,5) (48,5, 60,3)
C	1051 (96,7) (95,3, 97,8)	309 (92,5) (88,6, 95,4)
Y	940 (93,6) (91,7, 95.2)	291 (89,8) (85,4, 93,3)
W	1040 (97,2) (95.8, 98,2)	325 (97,0) (94,2, 98,7)
X	945 (90,4) (88.2, 92,4)	40 (13,7) (9,5, 18,9)

Para calcular los porcentajes, el denominador es el número de participantes con valores no ausentes en las visitas inicial y posterior a la vacunación. Los IC de 95% bilaterales para cada grupo de tratamiento se calcularon mediante el método de Clopper-Pearson.

Los TMG de rSBA frente a los serogrupos A, C, Y, W y X en el día 29 en la población mPP se presentan en la Tabla 11. En el grupo de **MenFive**, los TMG en el día 29 variaron entre 7.016,9 (IC del 97,5%: 6.475,7, 7.603,4) para el serogrupo Y y 21.225,3 (IC del 97,5%: 19.061,0, 23.635,2) para el serogrupo W. En el grupo MenACWY-D, los TMG del día 29 oscilaron entre 3646,8 (IC del 97,5%: 3188,2 y 4171,5) para el serogrupo Y y 11373,6 (IC del 97,5%: 9288,1, 13927,5) para el serogrupo W, excluido el serogrupo X. Los TMG del grupo **MenFive** fueron notablemente superiores a los del grupo MenACWY-D para todos los serogrupos.

Tabla 11: Títulos medios geométricos de rSBA por serogrupo - población mPP - Estudio ACYWX-04

Serogrupo	MenFive (N=1170) TMG (IC del 97,5%)	MenACWY-D (N=380) TMG (IC del 97,5%)
Valor inicial		
A	1270,9 (1152,6, 1401,3)	1349,7 (1134,6, 1605,4)
C	25,7 (21,8, 30,3)	32,6 (24,0, 44,3)
Y	133,1 (113,0, 156,7)	111,1 (82,4, 149,7)
W	42,5 (35,2, 51,5)	52,5 (37,2, 73,9)
X	176,6 (150,0, 208,0)	154,2 (112,7, 210,9)
28 días después de la vacunación		
A	14024,7 (13164,8, 14940,8)	5626,0 (5058,1, 6257,7)
C	9682,6 (8743,7, 10722,2)	4470,9 (3703,5, 5397,3)
Y	7016,9 (6475,7, 7603,4)	3646,8 (3188,2, 4171,5)
W	21225,3 (19061,0, 23635,2)	11373,6 (9288,1, 13927,5)
X	9587,1 (8590,4, 10699,4)	266,3 (199,4, 355,6)

Los IC del 97,5% bilaterales para el TMG se estiman utilizando datos de títulos transformados logarítmicamente y la prueba T. Se obtiene el antilog del título medio transformado logarítmicamente para calcular el TMG de cada grupo de tratamiento. El antilog de los límites de confianza del 97,5% de los títulos medios transformados logarítmicamente provee el IC de 97,5% para el TMG de cada grupo de tratamiento.
El porcentaje de participantes en el grupo **MenFive** con títulos de rSBA ≥128 el día 29 fue de al menos el 98,3% para cada serogrupo. En el grupo MenACWY-D, el porcentaje de participantes con títulos de rSBA ≥128 fue de al menos el 97,8% para cada serogrupo, excepto para el serogrupo X (76,9%).

Estudio DMID-20-0024 (Lactantes de edad entre 9 - 11 meses)
Este estudio demostró que MenFive es seguro e inmunológicamente no inferior a MenACWY-TT para los 5 serogrupos en lactantes de 9 a 11 meses. El estudio también apoya la administración concomitante de **MenFive** con las vacunas rutinarias del PAI, el sarampión, la rubéola y la fiebre amarilla. La serorrespuesta a la rubéola fue ligeramente inferior en el grupo MenFive (80,8%) que en el grupo MenACWYTT (85,0%), pero se desconoce la relevancia clínica de esta diferencia.
El porcentaje de participantes con tasa de respuesta seroprotectora medida por rSBA el día 29 en la población por protocolo se presenta en la Tabla 12.
Para el serogrupo A, la tasa de respuesta seroprotectora (títulos de rSBA ≥ 8 el día 29) fue del 100% en ambos grupos. En el grupo **MenFive**, la tasa de respuesta seroprotectora fue ≥94,4% para los serogrupos C, Y, W y X. En el grupo MenACWY-TT, la tasa de respuesta seroprotectora fue ≥97,4% para los serogrupos C, Y y W, y del 17,3% para el serogrupo X.

Tabla 12: Tasas de respuesta seroprotectora (títulos de anticuerpos rSBA ≥ 8) frente a los serogrupos A, C, Y, W y X en el día 29 - Población según protocolo - DMID 20-0024

Serogrupo	MenFive (N = 373) n (%)	MenACWY-TT (N = 191) n (%)	Diferencia estimada (%) IC del 95%
A	373 (100,0%)	191 (100,0%)	0,0 (-1,0, 2,0)
C	369 (98,9%)	190 (99,5%)	- 0,5 (-2,3, 1,9)
Y	352 (94,4%)	186 (97,4%)	-3,0 (-6,3, 0,8)
W	360 (96,5%)	190 (99,5%)	-3,0 (-5,4, -0,4)
X	371 (99,7%)	33 (17,3%)	82,5 (76,4, 87,2)

Los intervalos de confianza se calculan usando el método Miettinen-Nurminen.
MenFive se declara no inferior a Nimenrix para los serogrupos A, C, W e Y si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la respuesta seroprotectora excluye el margen de no inferioridad del -10%.
MenFive se declara superior a Nimenrix para el serogrupo X si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la respuesta seroprotectora es superior al 30%.

5.2 Propriedades farmacocinéticas
No se aplica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad
Estudios de toxicidad local y tolerancia
En un estudio de toxicidad a dosis repetidas en conejos, la administración IM de **MenFive** fue bien tolerada. Los cambios no adversos en las puntuaciones dérmicas, la globulina y los hallazgos microscópicos en el lugar de la inyección se resolvieron, se resolvieron parcialmente y/o tendieron a recuperarse en la necropsia de recuperación.

Genotoxicidad y carcinogenicidad :
No se han realizado estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad in vitro.

Toxicidad para la reproducción
En un estudio de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas, **MenFive** no tuvo efectos sobre la fertilidad materna ni sobre el desarrollo prenatal y postnatal de las crías tras la exposición de la madre durante los periodos previo al apareamiento, gestación o lactancia.

6 INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

6.1 Lista de excipientes
- Sacarosa
- Citrato de sodio dihidratado
- Tampón Tris
- Cloruro sódico
- Agua para inyección

6.2 Incompatibildades
En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Validez
La fecha de caducidad de la vacuna está indicada en la etiqueta y en el envase.
Una vez abiertos, los frascos multidosis deben utilizarse lo antes posible y en un plazo de 6 horas si se conservan entre +2ºC y +8ºC. Todos los frascos multidosis de **MenFive** abiertos deben desecharse al final de la sesión de inmunización o en un plazo de seis horas, lo que ocurra primero.

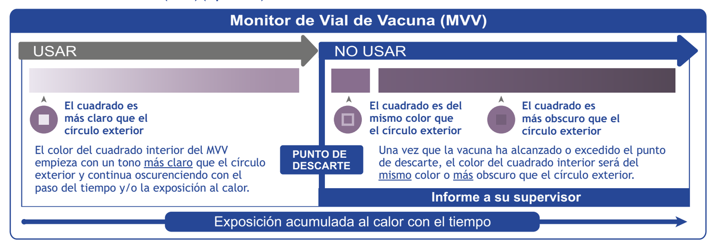
6.4 Precauciones especiales de almacenamiento
Guardar en refrigerador (+2ºC a +8ºC). Proteger de la luz. El diluyente no debe congelarse, sino debe mantenerse refrigerado.

Frasco multidosis abierto (después del primer uso)
Para las condiciones de conservación después de abrir el frasco del medicamento por la primera vez, véase la sección 6.3.

6.5 Características y contenido del contenedor
MenFive se suministra como polvo liofilizado en frascos monodosis, frascos de 5 dosis junto con diluyente en las presentaciones que se indican a continuación
1 dosis - 0,5 ml por frasco
5 dosis - 2,5 ml por frasco

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación
Administración
La vacuna reconstituida es una solución que varía entre incolora y amarillo pálido.
La vacuna liofilizada **MenFive** se reconstituye mediante inyección aséptica del volumen entero del diluyente de cloruro sódico al 0,9% suministrado con la vacuna en el frasco (frasco monodosis o de 5 dosis) que contiene el componente liofilizado de MenACYWX, seguido por la agitación suave para asegurar que todo el contenido se solubiliza. La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente antes de la administración y desecharse si se observan partículas.
El monitor del frasco de vacuna (ver figura), para este tipo de vacuna se coloca en la tapa del frasco y debe desecharse cuando la vacuna está siendo reconstituida.
Se debe utilizar una técnica aséptica para retirar la dosis para su administración. Cada dosis de 0,5 ml de vacuna se extrae en una jeringa para inyección y se administra por vía intramuscular. Se deben utilizar agujas y jeringas estériles distintas para cada individuo. Debe procurarse administrar una dosis completa de 0,5 ml. Si no se puede extraer del frasco una dosis completa de 0,5 ml, se debe desechar el volumen restante. El exceso de vacuna de varios frascos no debe mezclarse.
Después de abrirlos por primera vez, los frascos multidosis deben utilizarse lo antes posible y dentro de 6 horas si se conservan entre +2ºC a +8ºC. Se debe desechar toda vacuna no utilizada.
Para facilitar la trazabilidad de las vacunas, se debe registrar el nombre y el número de lote del producto administrado a cada receptor.

Monitor de vial de vacuna (MVV) (Opcional)



Los monitores de vial de vacuna (MVV) forman parte de la tapa de la Vacuna Conjugada Antimeningocócica Polisacárida **MenFive** (A, C, Y, W, X) (Liofilizada) suministrada por Serum Institute of India Pvt. Ltd. Este es un punto sensible al tiempo y a la temperatura que provee una indicación del calor acumulado al cual ha sido expuesto la ampolla. Advierte al usuario final cuando la exposición al calor pueda haber degradado la vacuna más allá del nivel aceptable.
La interpretación del MVV es sencilla. Enfocarse en el cuadrado central. Su color cambiará progresivamente. Si el color de este cuadrado es menos oscuro que el color del círculo, la vacuna puede utilizarse. Una vez que el color del cuadrado central tenga el mismo color que el círculo exterior o se vuelva un color más oscuro que el color del círculo exterior, el frasco debe ser descartado.

Disposición
Cualquier producto no utilizado o residuos deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales. Los derrames deben desinfectarse con un desinfectante adecuado.

7 FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO Noviembre de 2023

Fabricada por :
SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD.
212/2, Hadapsar, Pune 411028, INDIA
Protección desde el nacimiento