English

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

MenFive

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

***Men*Five** 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 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

***Men*Five** 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 ***Men*Five**, 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 ***Men*Five**, 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

***Men*Five** is indicated for active immunization of individuals aged 1-85 years against invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* groups A, C, Y, W, and X.

4.2 Posology and method of administration

Posology
***Men*Five** vaccination course consists of single dose of 0.5 ml.

Method of administration
***Men*Five** 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. Since anaphylactic, anaphylactoid or other allergic type reactions are theoretically possible following administration of ***Men*Five**.

Concurrent illness
As with other vaccines, administration of ***Men*Five** 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, ***Men*Five** 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 ***Men*Five** 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
The duration of protection has not yet been established.

Protection against meningococcal disease
As with any vaccine, vaccination with ***Men*Five** may not protect all vaccine recipients (See section 5.1). ***Men*Five** will only confer protection against *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, W, Y and X. ***Men*Five** will not protect against any other *Neisseria meningitidis* serogroups, other bacteria, viruses, fungi, mycobacteria etc.

Effect of ***Men*Five** 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 ***Men*Five**, it does not substitute for routine tetanus and diphtheria vaccination.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The safety and immunogenicity of co-administration of ***Men*Five** with other vaccines have not been evaluated.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Fertility
Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to female fertility.

Pregnancy
***Men*Five** 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 ***Men*Five** in pregnancy should only be considered when the potential benefits outweigh any potential risks for the mother and fetus.

Breastfeeding
It is unknown whether ***Men*Five** is excreted in human milk.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

***Men*Five** 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 four clinical trials (ACYWX-01, ACYWX-02, ACYWX-03 and ACYWX-04) 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) Schedule of vaccination: 1 dose on Day 0	Adjuvanted ***MenFive***	20
				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) Schedule of vaccination: 2 doses on Day 0 and Day 84	Non-adjuvanted ***MenFive***	149
				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) Schedule of vaccination: 1 dose on Day 0	***MenFive***	1233
				MenACWY-D	407

* 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 1 to 85 years of age is 3061 (of which 2746 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 #
	Uncommon	Somnolence*, Irritability*
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

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* groups A, C, W, Y, and X when measured by rabbit Serum Bactericidal Assay (rSBA).

Immunogenicity data from the clinical studies:
Immunogenicity data from 4 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 both ***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 (99.7) (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) (96.19, 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; 3931.27)
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 serogroup 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 (641.1, 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.

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 NmCV-5 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 9.
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 9: 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 10.
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 10: 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%).

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 *MenACWY* 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.

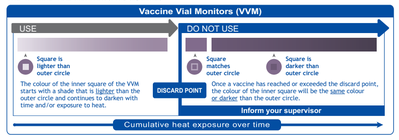
The vaccine vial monitor (see figure), for this type of vaccine is attached to the vial cap and should be discarded when the vaccine is being reconstituted.

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: February 2023

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

20018138/0

French

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

MenFive

1 NOM DU MÉDICAMENT

***Men*Five** 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

***Men*Five** 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 ***Men*Five**, 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 ***Men*Five**, 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 CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MenFive est indiqué pour l'immunisation active chez les personnes âgées de 1-85 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 delto

Portuguese

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

MenFive

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

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).

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 contêm qualquer conservante.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas
MenFive está indicada na imunização ativa de indivíduos de idade de entre 1-85 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. Dado que as reações alérgicas são teoricamente possíveis 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 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 psicológica à injeção com agulha. É importante ter procedimentos implantados para evitar ferimentos causados por desmaios.
Duração de proteção
Aduração de proteção ainda não foi estabelecida.
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 conferiria proteção contra os sorogrupos A, C, W, Y e X de *Neisseria meningitidis*. ***MenFive*** não protegeria 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
Não foram avaliadas a segurança e imunogenicidade da administração concomitante de ***MenFive*** com outras vacinas.

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 grávidas. 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 analise de quatro ensaios (ACYWX-01, ACYWX-02, ACYWX-03 e ACYWX-04) realizados em EUA, Mali, Gambia e Índia.

Quadro 1: Visão geral 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	Non-adjuvanted ***MenFive***	149
				Adjuvanted ***MenFive***	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-D	407

* Dado que não houve diferenças significativas no perfil de reactogenicidade e segurança 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 características 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 1 a 85 anos é 3061 (dos quais 2746 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 das ocorrências 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 #
	Incomum	Sonolência*, irritabilidade*
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 no local de injeção, pirexia, fadiga #
	Incomum	Eritema no local de injeção

* Em crianças de idade de menos de 6 anos
# Em participantes de idade de ≥6 anos

4.9 Overdose
Não foi informado nenhum caso da overdose.
Não existe tratamento específico 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, CódigoATC: 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 4 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 (EstudoACYWX-01)

Sorogrupo	MenFive sem adjuvante (N= 20) GMT (IC 95%)	MenFive com adjuvante (N= 20) GMT (IC 95%)	MenACWY-D (N= 20) GMT (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 alumen, 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 GMT 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) GMT (IC 95%))	MenFive com adjuvante (N= 144) GMT (IC 95%)	MenACWY-D (N= 72) GMT (IC 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, 359,15)	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 início 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.

Estudo 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 sorológica no dia 29 na população geral foi maior para os sorogrupos C, Y, W e X com uma estimativa pontual para resposta sorológica 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 sorológica 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 95%)	MenACWY-D (N= 595) n (%) (IC 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 início e nas visitas pós-vacinação. Os ICs de 95% para cada grupo de tratamento foram calculados usando o método Clopper-Pearson

Os GMT de rSBA contra os sorogrupos A, C, Y, 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) GMT (IC 95%)	MenACWY-D (N= 595) GMT (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.

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 sorológica medida por rSBA no dia 29 na população modificada por protocolo (mPP) é apresentada no Quadro 9.
No grupo ***MenFive***, a taxa de resposta sorológica foi mais elevada para os sorogrupos C, Y, W e X com uma estimativa pontual de ≥ 90%; a taxa de resposta sorológica para o sorogrupo A foi 84,3%. No grupo MenACWY-D a taxa de resposta sorológica foi ≥ 89% para os sorogrupos C, Y,e W; a taxa de resposta sorológica foi 54,5% para o sorogrupo A e 13,7% para o sorogrupo X.

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.

Os GMT de rSBA contra os sorogrupos A, C, Y, W e X no Dia 29 na população mPP Population são apresentadas no Quadro 10. 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 10: Títulos médios geométricos de rSBA por sorogrupo - População mPP - Estudo ACYWX-04

Sorogrupo	MenFive (N=1170) GMT (IC 97,5%)	MenACWY-D (N=380) GMT (IC 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%).

5.2 Propriedades farmacocinéticas
Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica
Estudos de toxicidade e da tolerância local
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 a recuperação pela necropsia de recuperação.

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

Toxidade 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.

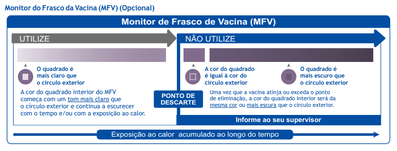
A vacina ***MenFive*** liofilizada é reconstituída pela injeção asséptica do volume inteiro do diluente de cloreto de sódio 0,9% fornecido com a vacina, no frasco de dose única ou frasco de 5 doses) contendo o componente MenACYWX liofilizado, seguido de agitação suave para garantir que todo o conteúdo 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)


Monitor de Frasco de Vacina (MFV)
UTILIZE
NÃO UTILIZE
O quadrado é mais claro que o círculo exterior
A cor do quadrado interior do MFV começa com um tom mais claro que o círculo exterior e continua a escurecer com o tempo e/ou com a exposição ao calor.
A cor do quadrado é igual à cor do círculo exterior
Uma vez que a vacina atinja o ponto de eliminação, a cor do quadrado interior será da mesma cor ou mais escura que o círculo exterior.
O