

Menveo[®]

GlaxoSmithKline Brasil Ltda

Solução injetável

10 mcg + 5 mcg + 5 mcg + 5 mcg / 0,5mL



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Menveo®

vacina meningocócica ACWY (conjugada)

APRESENTAÇÃO

A vacina **Menveo®** é apresentada sob a forma de solução injetável e está disponível em embalagens com:

- 01 ou 10 frascos-ampola (vidro tipo I): oligossacarídeos conjugados do meningococo dos sorogrupos A, C, W-135 e Y, sob a forma de uma solução límpida e incolor.

SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 MESES

COMPOSIÇÃO

Uma dose de 0,5 mL da vacina contém:

Oligossacarídeo meningocócico A.....	10 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	16,7 a 33,3 mcg
Oligossacarídeo meningocócico C.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	7,1 a 12,5 mcg
Oligossacarídeo meningocócico W-135.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3,3 a 8,3mcg
Oligossacarídeo meningocócico Y.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	5,6 a 10 mcg

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio di-hidrogenado mono-hidratado, fosfato dissódico hidrogenado di-hidratado e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina **Menveo®** é indicada para imunização ativa de crianças (a partir de 2 meses de idade), adolescentes e adultos com risco de exposição à *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, W-135 e Y, para prevenção da doença meningocócica invasiva. A utilização dessa vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

IMUNOGENICIDADE

A eficácia de **Menveo®** pó liofilizado e diluente para solução injetável foi inferida a partir da medida da produção de anticorpos anticapsulares sorogrupo específicos com base na atividade bactericida. O poder bactericida do soro (SBA) foi medido utilizando soro humano como fonte exógena de complemento (hSBA). O hSBA foi o correlato original de proteção contra doença meningocócica.

A imunogenicidade de **Menveo®** pó liofilizado e diluente para solução injetável foi avaliada em ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, controlados ativamente, que incluíram indivíduos com idades entre 2 meses e 65 anos de idade.

Resposta imunológica após uma série de 4 doses em lactentes (de 2 a 16 meses de idade)

O desfecho pré-especificado para a imunogenicidade da vacina **Menveo®** pó liofilizado e diluente para solução injetável em crianças que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade foi a proporção de indivíduos que alcançaram um título de hSBA $\geq 1:8$, com o limite inferior do IC de 95% bilateral para a estimativa de ponto ser $\geq 80\%$ dos vacinados para o sorogrupo A, e $\geq 85\%$ dos vacinados para os sorogrupos C, W-135 e Y, um mês após a última dose. A imunogenicidade da vacina **Menveo®** pó liofilizado e diluente para solução injetável em lactentes foi avaliada em dois estudos pivotais, randomizados, controlados, multicêntricos, que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade e indivíduos que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 16 meses de idade.

Em dois ensaios pivotais principais foram cumpridos os critérios pré-especificados de imunogenicidade para todos os quatro sorogrupos A, C, W-135 e Y, 1 mês após completar a série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses (Tabela 1).

Tabela 1: Resposta de anticorpo bactericida após a administração de Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável na rotina de vacinação pediátrica aos 2, 4, 6 e 12 ou 16 meses de idade

Sorogrupo		2, 4, 6 e 12 meses de idade				2, 4, 6 e 16 meses de idade	
		Estudo V59P14 – indivíduos nos Estados Unidos		Estudo V59_33		Estudo V59P14 – indivíduos na América Latina	
		Após 3ª dose	Após 4ª dose	Após 3ª dose	Após 4ª dose	Após 3ª dose	Após 4ª dose
A		N = 212	N = 84	N=202	N=168	N=268	N=120
	% $\geq 1:8$	67	94	76	89	89	95
	IC de 95%	(61, 74)	(87*, 98)	(69, 81)	(83*, 93)	(85, 93)	(89, 98)
	GMT	13	77	21	54	43	146
C		N = 204	N = 86	N=199	N=156	N=272	N=122
	% $\geq 1:8$	97	98	94	95	97	98
	IC de 95%	(93, 99)	(92*, 100)	(90, 97)	(90*, 98)	(94, 99)	(94, 100)
	GMT	108	227	74	135	150	283

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

	IC de 95%	(92, 127)	(155, 332)	(62, 87)	(107, 171)	(127, 177)	(225, 355)
W-135		N = 197	N = 85	N=194	N=153	N=264	N=112
	% ≥ 1:8	96	100	98	97	98	100
	IC de 95%	(93, 99)	(96*, 100)	(95, 99)	(93*, 99)	(96, 100)	(97, 100)
	GMT	100	416	79	215	182	727
Y		N = 182	N = 84	N=188	N=153	N=263	N=109
	% ≥ 1:8	96	100	94	96	98	99
	IC de 95%	(92, 98)	(96*, 100)	(89, 97)	(92*, 99)	(96, 99)	(95, 100)
	GMT	73	95	51	185	125	590
	IC de 95%	(62, 86)	(269, 580)	(43, 61)	(148, 233)	(107, 146)	(463, 751)

* Os critérios pré-especificados para adequação da resposta imune encontrados foram (Estudo V59P14, coorte dos Estados Unidos: limite inferior (LI) do IC de 95%) ≥ 80% para o sorogrupo A e, ≥ 85% para os sorogrupos C, W-135, e Y; Estudo V59_33: LI do IC de 95% ≥ 80% para o sorogrupo A e ≥ 85% para os sorogrupos C, W e Y.

Teste Soro Bactericida utilizando complemento humano como fonte exógena (hSBA).

% ≥ 1:8 = proporção de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 contra um determinado sorogrupo; IC = intervalo de confiança; GMT = título geométrico médio de anticorpos; N = número de lactentes elegíveis para inclusão na análise por protocolo de imunogenicidade, os quais obtiveram resultados sorológicos avaliados e disponíveis após a 3ª e 4ª doses.

Em um estudo separado conduzido no Canadá com 90 crianças que receberam a vacina **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável concomitantemente com o toxoide diftérico, pertussis (acelular), toxoide tetânico, pólio inativado tipos 1, 2 e 3, *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), e vacina pneumocócica heptavalente (conjugada), a porcentagem de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 foi de 49% para o sorogrupo A, 89% para o sorogrupo C, 92% para o sorogrupo W-135 e 86% para o sorogrupo Y, 1 mês após a segunda dose da série de imunização em lactentes (doses administradas aos 2 e 4 meses de idade).

Resposta imunológica seguindo o esquema de 3 doses em crianças (2 a 12 meses de idade)

No estudo V59_36, crianças com 2 meses de idade no momento da inclusão receberam 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade ou 3 doses aos 2, 4 e 12 meses de idade. Um mês após a segunda dose (5 meses de idade), foram vistos aumentos substanciais nas respostas imunes a todos os 4 sorogrupos. A série de 3 doses mostrou ser não inferior à série de 4 doses para os sorogrupos C, W-135 e Y no 1º mês após a dose aos 12 meses de idade.

Os GMT de hSBA aos 13 meses também foram similares entre os grupos de 3 doses e 4 doses para os sorogrupos C, W-135 e Y (Tabela 2). A não inferioridade do sorogrupo A não foi avaliada.

Tabela 2: Respostas de anticorpos bactericidas seguindo esquema de 3 doses (2, 4 e 12 meses) e 4 doses de Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável em crianças com vacinas pediátricas de rotina

Sorogrupo	Porcentagem de indivíduos com hSBA ≥ 1:8				hSBA GMTs			
	Menveo® 3 doses		Menveo® 4 doses		Menveo® 3 doses		Menveo® 4 doses	
	5 meses	13 meses	7 meses	13 meses	5 meses	13 meses	7 meses	13 meses
A	N=157	N=146	N=157	N=141	N=157	N=146	N=157	N=141
	43	88	84	96	7.09	59	28	94
	(35, 51)	(82, 93)	(77, 89)	(91, 98)	(5,62, 8,94)	(45, 77)	(23, 35)	(76, 117)
C	N=170	N=160	N=176	N=152	N=170	N=160	N=176	N=152
	86	95*	95	99	50	124	86	160
	(80, 91)	(90, 98)	(91, 98)	(95, 100)	(39, 64)	(99, 156)	(70, 104)	(130, 198)
W-135	N=162	N=153	N=162	N=138	N=162	N=153	N=162	N=138
	86	99*	99	99	55	248	90	244
	(80, 91)	(96, 100)	(96, 100)	(96, 100)	(42, 71)	(202, 303)	(77, 104)	(195, 305)
Y	N=152	N=154	N=163	N=146	N=152	N=154	N=163	N=146
	67	100*	94	99	20	212	52	254
	(59, 75)	(98, 100)	(90, 97)	(96, 100)	(15, 26)	(175, 258)	(43, 64)	(203, 318)

* Critério de não-inferioridade alcançado (limite inferior do IC de 95% > - 10% para os diferentes grupos da vacina (série de 3 doses menos série de 4 doses).

No estudo V59P14, crianças com 2 meses de idade no momento da inclusão receberam 3 doses aos 2, 6 e 12 meses de idade ou 4 doses aos 2, 4, 6 e 18 meses de idade e foram avaliadas para resposta imune aos 7 meses de idade. Entre os 284 lactentes que receberam doses aos 2 e 6 meses, 74%, 94%, 99%, 97% apresentaram hSBA ≥ 1: 8 contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente, em comparação com 89%, 97%, 98% e 98% dos 277 lactentes que receberam doses aos 2, 4 e 6 meses. Os critérios de não inferioridade pré-especificados para os sorogrupos C, W-135 e Y foram alcançados.

Resposta imunológica seguindo esquema de 2 doses em crianças de 6 meses a 23 meses de idade

A imunogenicidade da vacina **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável foi avaliada em crianças, que não receberam as 4 doses da série, mas receberam duas doses da série. Entre os 386 indivíduos incluídos na análise por protocolo, após administração da vacina **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável aos 7-9 meses e aos 12 meses, as proporções de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 para os sorogrupos A, C, W-135 e Y foram respectivamente: 88% (84-91), 100% (98-100), 98% (96-100) e 96% (93-99).

Uma segunda dose da série foi também examinada em um estudo com crianças latino-americanas que receberam a vacina **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável aos 12 e 16 meses de idade. Dentre os 106 indivíduos incluídos na análise por protocolo, as proporções de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 para os sorogrupos A, C, W-135 e Y foram, respectivamente, de 97% (92-99), 100% (96-100), 100% (96-100) e 100% (96-100).

Em um estudo de fase 3, randomizado controlado, aproximadamente 600 lactentes saudáveis e crianças na Alemanha e na Austrália foram randomizados em três grupos: aqueles que receberam duas doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) aos 6 e 12 meses de idade ou dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) aos 12 meses de idade, ou dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) aos 12 meses de idade. A não-inferioridade de 1 dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) versus uma dose da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada), em termos de

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

percentagem de indivíduos com títulos de hSBA $\geq 1:8$ para o sorogrupo C, não foi alcançada; entretanto, a resposta imune para o sorogrupo C foi robusta (83% versus 92%) após uma dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada). Uma análise *ad hoc*, levando em consideração os títulos de pré-vacinação também foi realizada, onde foi demonstrado que a resposta sérica, após dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) foi comparável à dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) em crianças de 12 meses de idade. Além disso, o esquema recomendado de duas doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) induziu respostas imunes mais elevadas do que a dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) ou da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) aos 12 meses de idade.

Persistência da resposta imune aos 40 e 60 meses de idade após série de vacinação primária de 4 doses ou 2 doses em lactentes e crianças (2 meses a 23 meses de idade)

A persistência de anticorpos aos 40 e 60 meses de idade após a vacinação primária quer com quatro doses no primeiro ano de vida ou duas doses no segundo ano de vida foi avaliada no estudo de extensão V59P14E1. Um nível substancial de persistência de anticorpos contra os sorogrupos W e Y foi observado, com as percentagens de indivíduos com títulos de hSBA $\geq 1:8$ depois de uma série primária de quatro doses para lactentes ou de duas doses no segundo ano de vida, maior do que o controle *naïve* (sem exposição prévia) em ambos os momentos. GMTs de hSBA também foram elevados em ambos os grupos de indivíduos vacinados, em comparação com controles *naïve* em ambos os momentos. Para os sorogrupos A e C, os níveis de anticorpos foram mais elevados do que os dos controles *naïve* para os indivíduos que tinham recebido duas doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no segundo ano de vida no estudo principal tanto aos 40 quanto aos 60 meses de idade. Entre os indivíduos que receberam a série de imunização de 4 doses para lactentes no estudo principal, os títulos de anticorpos aos 40 meses de idade foram maiores do que os dos controles *naïve*, mas mais baixos do que os de indivíduos que receberam duas doses no segundo ano de vida. No entanto, aos 60 meses de idade, os níveis de anticorpos contra os sorogrupos A e C foram, em geral, ligeiramente maiores do que os dos controles *naïve* para os que receberam quatro doses primárias da vacina meningocócica ACWY (conjugada) (Tabela 3).

Não há dados sobre persistência de anticorpos a longo prazo depois de uma série de três doses e há dados muito limitados após uma única dose administrada em crianças de 2 a 23 meses de idade.

Tabela 3: Persistência da resposta imune aos 40 e 60 meses de idade após a série de vacinação primária com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) em lactentes e crianças (2 a 23 meses de idade)

Vacinação primária de 2 a 23 meses de idade								
Tempo de persistência	Série de 4 doses (2, 4, 6 e 12/13 meses de idade)				Série de 2 doses (12/13 e 15)			
	40 meses		60 meses		40 meses		60 meses	
Sorogrupo	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)
A	N=121	N=121	N=122	N=122	N=48	N=48	N=48	N=48
	9 (5, 16)	2,44 (1,95, 3,07)	6 (2, 11)	2,22 (1,82, 2,71)	31 (19, 46)	4,19 (3,04, 5,78)	25 (14, 40)	3,53 (3,65, 4,77)
C	N=121	N=121	N=122	N=122	N=47	N=47	N=48	N=48
	29 (31, 38)	5,55 (4,09, 7,55)	26 (19, 35)	5,23 (3,95, 6,93)	55 (40, 70)	12 (7,43, 20)	54 (39, 69)	13 (8,34, 21)
W-135	N=118	N=118	N=120	N=120	N=46	N=46	N=47	N=47
	74 (65, 81)	23 (17 - 31)	69 (59, 77)	17 (13, 22)	85 (71, 94)	40 (25, 63)	81 (67, 91)	24 (15, 37)
Y	N=119	N=119	N=121	N=121	N=47	N=47	N=48	N=48
	63 (54, 72)	15 (11, 21)	56 (47, 65)	11 (8,39, 15)	79 (64, 89)	28 (17, 45)	73 (58, 85)	16 (10, 25)

Imunogenicidade em crianças (2 a 10 anos de idade)

No estudo pivotal V59P20, a imunogenicidade da vacina **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável foi comparada à da vacina meningocócica A, C, W-135 e Y conjugada com toxoide diftérico (MenACWY-D); 1170 crianças foram vacinadas com a vacina **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável e 1161 receberam a vacina comparadora nas populações por protocolo. Nos dois estudos de suporte, V59P8 e V59P10, a imunogenicidade da vacina **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável foi comparada à da vacina meningocócica ACWY polissacarídica (MenACWY-PS).

No estudo pivotal, randomizado, observador cego, V59P20, onde os participantes foram divididos por idade (2-5 anos e 6-10 anos de idade), a imunogenicidade de uma única dose da vacina **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável um mês após a vacinação foi comparada à dose da vacina MenACWY-D. Em ambos os grupos etários, a não inferioridade da vacina **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável em relação à vacina MenACWY-D, para a proporção de indivíduos com sororesposta e percentual de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$, foi demonstrada para os sorogrupos C, W-135 e Y, mas não para o sorogrupo A. Para ambos os grupos etários (2-5 anos e 6-10 anos de idade), a resposta imune conforme mensurada pelo hSBA GMTs foi não inferior para todos os sorogrupos (Tabela 4). Além disso, a porcentagem de indivíduos com uma resposta sorológica, a porcentagem de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ e os níveis de GMT foram estatisticamente maiores entre os receptores do **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável para o sorogrupo C.

Tabela 4: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas séricos para Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável e para a vacina MenACWY-D um mês após a vacinação de indivíduos de 2 a 10 anos de idade

Desfecho do Sorogrupo	2-5 anos de idade			6-10 anos de idade			2-10 anos de idade		
	Menveo ® (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo ® - MenACWY-D) ou razão	Menveo ® (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo ® - MenACWY-D) ou razão de	Menveo ® (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo ® - MenACWY-D) ou razão de

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

			de GMT (Menveo®/ MenACWY-D) (IC de 95%)			GMT (Menveo®/ MenACWY-D) (IC de 95%)			GMT (Menveo®/ MenACWY-D) (IC de 95%)
A	N=606	N=611		N=551	N=541		N=1157	N=1152	
% Sororesposta‡	72 (68, 75)	77 (73, 80)	-5 (-10,0, -0,3)	77 (73, 80)	83 (79, 86)	-6 (-11, -1)	74 (71, 76)	80 (77, 82)	-6* (-9, -2)
% ≥ 1:8	72 (68, 75)	78 (74, 81)	-6 (-11, -1)	77 (74, 81)	83 (80, 86)	-6 (-11, -1)	75 (72, 77)	80 (78, 83)	-6* (-9, -3)
GMT	26 (22, 30)	25 (21, 29)	1,04* (0,86, 1,27)	35 (29, 42)	35 (29, 41)	1,01* (0,83, 1,24)	30 (27, 34)	29 (26, 33)	1,03* (0,89 - 1,18)
C	N=607	N=615		N=554	N=539		N=1161	N=1154	
% Sororesposta‡	60 (56, 64)	56 (52, 60)	4 * (-2, 9)	63 (59, 67)	57 (53, 62)	6* (0, 11)	61 (58, 64)	57 (54, 60)	5* § (1, 9)
% ≥ 1:8	68 (64, 72)	64 (60, 68)	4* (-1, 10)	77 (73, 80)	74 (70, 77)	3* (-2, 8)	72 (70, 75)	68 (66, 71)	4* (0, 8)
GMT	18 (15, 20)	13 (11, 15)	1,33* § (1,11, 1,6)	36 (29, 45)	27 (21, 33)	1,36* § (1,06, 1,73)	23 (21, 27)	17 (15, 20)	1,34* § (1,15, 1,56)
W-135	N=594	N=605		N=542	N=533		N=1136	N=1138	
% Sororesposta‡	72 (68, 75)	58 (54, 62)	14 * § (9, 19)	57 (53, 61)	44 (40, 49)	13* § (7, 18)	65 (62, 67)	51 (48, 54)	13* § (9, 17)
% ≥ 1:8	90 (87, 92)	75 (71, 78)	15* § (11, 19)	91 (88, 93)	84 (81, 87)	7* § (3, 11)	90 (88, 92)	79 (77, 81)	11* § (8, 14)
GMT	43 (38, 50)	21 (19, 25)	2,02* § (1,71, 2,39)	61 (52, 72)	35 (30, 42)	1,72* § (1,44, 2,06)	49 (44, 54)	26 (23, 29)	1,87* § (1,65, 2,12)
Y	N=593	N=600		N=545	N=539		N=1138	N=1139	
% Sororesposta‡	66 (62, 70)	45 (41, 49)	21 * § (16, 27)	58 (54, 62)	39 (35, 44)	19* § (13, 24)	62 (60, 65)	42 (40, 45)	20* § (16, 24)
% ≥ 1:8	76 (72, 79)	57 (53, 61)	19* § (14, 24)	79 (76, 83)	63 (59, 67)	16* § (11, 21)	77 (75, 80)	60 (57, 63)	18* § (14, 21)
GMT	24 (20, 28)	10 (8,68, 12)	2,36* § (1,95, 2,85)	34 (28, 41)	14 (12, 17)	2,41* § (1,95, 2,97)	29 (25, 32)	12 (11, 14)	2,37* § (2,06, 2,73)

‡ A sororesposta foi definida como: a) hSBA ≥1:8 pós-vacinação para indivíduos com um hSBA <1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA ≥ 1:4 pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-D] e > 0,5 para razão de GMTs [Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável / MenACWY-D]).

§ Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0 % para diferenças entre os grupos de vacina ou > 1.0 para razão de GMTs).

No mesmo estudo, grupos separados de crianças, com idade de 2 a 5 anos (N=297) na população por protocolo foram imunizadas com duas doses da vacina Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável, com intervalos de 2 meses. As taxas de sororesposta observadas (com IC de 95%) 1 mês após a segunda dose foram: 91% (87-94), 98% (95-99), 89% (85-92) e 95% (91-97) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente. As proporções de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 (IC de 95%) foram de 91% (88-94), 99% (97-100), 99% (98-100) e 98% (95-99) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente. Os hSBA GMTs (IC de 95%) para este grupo foram de 64 (51-81), 144 (118-177), 132 (111-157) e 102 (82-126) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente.

Em outro estudo randomizado, observador cego (V59P8), crianças norte-americanas foram imunizadas com uma única dose da vacina Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável (N=284) ou da vacina MenACWY-PS (N=285). Em crianças com 2 - 10 anos de idade, bem como em cada grupo etário separado (2 - 5 e 6 - 10 anos de idade), a resposta imune medida através da porcentagem de indivíduos com sororesposta, hSBA ≥ 1:8 e GMTs foi não inferior à vacina comparadora MenACWY-PS (Tabela 5).

Tabela 5: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas séricos para Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável e para a vacina MenACWY-PS, 1 mês e 12 meses após a vacinação dos indivíduos de 2 a 10 anos de idade

Desfecho do Sorogrupo	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo® - MenACWY-PS) ou razão de GMT (Menveo®/ MenACWY-PS) (IC de 95%)	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo® - MenACWY-PS) ou razão de GMT (Menveo®/ MenACWY-PS) (IC de 95%)
	1 mês após vacinação			12 meses após vacinação		
A	N=280	N=281		N=253	N=238	

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

Sororesposta ‡	79 (74, 84)	37 (31, 43)	43 *§ (35, 50)	n/a	n/a	
% ≥ 1:8	79 (74, 84)	37 (31, 43)	42 *§ (35, 49)	23 (18, 29)	13 (9, 18)	10 *§ (3, 17)
GMT	36 (30, 44)	6,31 (5,21, 7,64)	5,74 (4,38, 7,53)	3,88 (3,39, 4,44)	3 (2,61, 3,44)	1,29 *§ (1,07, 1,57)
C	N=281	N=283		N=252	N=240	
Sororesposta ‡	64 (59, 70)	43 (38, 49)	21*§ (13, 29)	n/a	n/a	
% ≥ 1:8	73 (68, 78)	54 (48, 60)	19 *§ (11, 27)	53 (47, 59)	44 (38, 51)	9 * (0, 18)
GMT	26 (21, 34)	15 (12, 20)	1,71*§ (1,22, 2,40)	11 (8,64, 13)	9,02 (7,23, 11)	1,19* (0,87, 1,62)
W-135	N=279	N=282		N=249	N=237	
Sororesposta ‡	67 (61, 72)	31 (26, 37)	35 *§ (28, 43)	n/a	n/a	
% ≥ 1:8	92 (88, 95)	66 (60, 71)	26 *§ (20, 33)	90 (86, 94)	45 (38, 51)	46 *§ (38, 53)
GMT	60 (50, 71)	14 (12, 17)	4,26*§ (3,35, 5,43)	42 (35, 50)	7,57 (6,33, 9,07)	5,56 *§ (4,32, 7,15)
Y	N=280	N=282		N=250	N=239	
Sororesposta ‡	75 (70, 80)	38 (32, 44)	37 *§ (30, 45)	n/a	n/a	
% ≥ 1:8	88 (83, 91)	53 (47, 59)	34*§ (27, 41)	77 (71, 82)	32 (26, 38)	45 *§ (37, 53)
GMT	54 (44, 66)	11 (9,29, 14)	4,70 *§ (3,49, 6,31)	27 (22, 33)	5,29 (4,34, 6,45)	5,12 *§ (3,88, 6,76)

‡ A sororesposta foi definida como: a) hSBA ≥ 1:8 pós-vacinação para indivíduos com hSBA < 1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA ≥ 1:4 pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS] e > 0,5 para razão de GMTs [Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável/MenACWY-PS]).

§ Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0 % para diferenças entre os grupos de vacina ou > 1.0 para razão de GMTs).

n/a = não aplicável

Em um estudo randomizado, observador cego (V59P10) conduzido na Argentina, crianças foram imunizadas com uma única dose da vacina Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável (N=949) ou da vacina MenACWY-PS (N=551).

A imunogenicidade foi avaliada em um conjunto de 150 indivíduos em cada grupo da vacina. A resposta imune observada nas crianças de 2 - 10 anos de idade foi muito similar àquela observada no estudo V59P8 apresentado acima: a resposta imune da vacina Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável 1 mês após a vacinação, conforme medida pelo percentual de indivíduos com sororesposta, hSBA ≥ 1:8 e GMTs foi não inferior à vacina MenACWY-PS.

Persistência da resposta imune e resposta de reforço em crianças (2-10 anos de idade)

A persistência da resposta imune um ano após a vacinação primária com Menveo® foi avaliada no estudo V59P8. Um ano após a vacinação, a resposta imune de Menveo® continuou a ser estatisticamente maior do que a ACWY-PS para os sorogrupos A, W-135 e Y, medido através da porcentagem de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 e GMTs. Menveo® não foi inferior nestes parâmetros para o sorogrupo C (Tabela 5).

A persistência de anticorpos 5 anos após a vacinação primária foi avaliada no estudo de extensão V59P20E1. Houve persistência substancial de anticorpos contra os sorogrupos C, W e Y, sendo que as porcentagens de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 foram 32% e 56% contra o sorogrupo C nos indivíduos com 2 - 5 anos e 6 - 10 anos de idade, respectivamente; 74 % e 80% contra o sorogrupo W e, 48% e 53% contra o sorogrupo Y. GMTs foram respectivamente 6,5 e 12 para o sorogrupo C, 19 e 26 para o sorogrupo W e 8,13 e 10 para o sorogrupo Y. Para o sorogrupo A, 14% e 22% dos indivíduos com 2 - 5 anos e 6 - 10 anos de idade, respectivamente, apresentaram hSBA ≥ 1:8 (GMTs 2,95 e 3,73). Os níveis para todos os sorogrupos foram superiores aos observados em crianças não-vacinadas com vacina meningocócica de idade similar. As crianças também receberam uma dose de reforço de Menveo®, 5 anos após a vacinação primária de dose única. Todos os indivíduos de ambos os grupos etários apresentaram hSBA ≥ 1:8 em diferentes sorogrupos, com títulos de anticorpos muitas vezes superiores aos observados após a vacinação primária (Tabela 6).

Tabela 6: Persistência das respostas imunes 5 anos após a vacinação primária com Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável e respostas imunes 1 mês após uma dose de reforço entre indivíduos entre 2 e 5 anos e 6-10 anos no momento da vacinação primária

Sorogrupo	2 - 5 anos de idade				6 - 10 anos de idade			
	Persistência 5 anos		1 mês após reforço		Persistência 5 anos		1 mês após reforço	
	%hSBA ≥ 1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥ 1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥ 1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥ 1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)
A	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

Sorogrupo	2 - 5 anos de idade				6 - 10 anos de idade			
	Persistência 5 anos		1 mês após reforço		Persistência 5 anos		1 mês após reforço	
	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)
	14 (7, 22)	2,95 (2,42, 3,61)	100 (96, 100)	361 (299, 436)	22 (13, 34)	3,73 (2,74, 5,06)	100 (94, 100)	350 (265, 463)
C	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=60	N=60
	32 (23, 43)	6,5 (4,75, 8,9)	100 (96, 100)	498 (406, 610)	56 (43, 69)	12 (7,72, 19)	100 (94, 100)	712 (490, 1036)
W-135	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	74 (64, 82)	19 (14, 25)	100 (96, 100)	1534 (1255, 1873)	80 (68, 89)	26 (18, 38)	100 (94, 100)	1556 (1083, 2237)
Y	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=59	N=59
	48 (38, 58)	8,13 (6,11, 11)	100 (96, 100)	1693 (1360, 2107)	53 (40, 66)	10 (6,51, 16)	100 (94, 100)	1442 (1050, 1979)

Imunogenicidade em adolescentes

No estudo pivotal (V59P13), adolescentes ou adultos receberam uma dose da vacina **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável (N=2649) ou uma vacina comparadora (MenACWY-D) (N=875). O soro foi coletado antes e 1 mês após a vacinação.

Em outro estudo (V59P6), conduzido em 524 adolescentes, a imunogenicidade da vacina **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável foi comparada à da vacina MenACWY-PS.

Na população com 11-18 anos de idade do estudo pivotal, V59P13, foi demonstrada não inferioridade da vacina **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável, em comparação à vacina MenACWY-D para todos os quatro sorogrupos empregando todos os três desfechos (% de sororesposta [desfecho primário], % hSBA $\geq 1:8$ e hSBA GMTs). Todos os desfechos foram avaliados um mês após a vacinação (Tabela 7).

Tabela 7: Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas com Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável 1 mês após a vacinação de indivíduos de 11 - 18 anos de idade

Sorogrupo	Menveo ® (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Menveo ® / MenACWY-D (IC de 95%)	Menveo ® menos MenACWY-D (IC de 95%)
A	N=1075	N=359		
Sororesposta em % [‡]	75 (72, 77)	66 (61, 71)		8 (3, 14)*§
% $\geq 1:8$	75 (73, 78)	67 (62, 72)	-	8 (3, 14)*§
GMT	29 (24, 35)	18 (14, 23)	1,63 (1,31, 2,02)*§	-
C	N=1396	N=460		
Sororesposta em % [‡]	76 (73, 78)	73 (69, 77)		2 (-2, 7)*
% $\geq 1:8$	85 (83, 87)	85 (81, 88)	-	0 (-4, 4)*
GMT	50 (39, 65)	41 (30, 55)	1,22 (0,97, 1,55)*	-
W-135	N=1024	N=288		
Sororesposta em % [‡]	75 (72, 77)	63 (57, 68)		12 (6, 18)*§
% $\geq 1:8$	96 (95, 97)	88 (84, 92)	-	8% (4, 12)*§
GMT	87 (74, 102)	44 (35, 54)	2,00 (1,66, 2,42)*§	-
Y	N=1036	N=294		
Sororesposta em % [‡]	68 (65, 71)	41 (35, 47)		27 (20, 33)*§
% $\geq 1:8$	88 (85, 90)	69 (63, 74)	-	19 (14, 25)*§
GMT	51 (42, 61)	18 (14, 23)	2,82 (2,26, 3,52)*§	-

[‡] A sororesposta foi definida como: indivíduos com um hSBA $<1:4$ pré-vacinação, um hSBA $\geq 1:8$ pós-vacinação e, nos indivíduos com um hSB $\geq 1:4$ pré-vacinação, um título pós-vacinação pelo menos 4 vezes maior do que o do período basal.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

* Foi atendido o critério de não inferioridade para o desfecho primário (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina, [Menveo[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-D] e > 0,5 para a razão de GMTs [Menveo[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável /MenACWY-D]).

§ Diferença estatisticamente significativa (limite inferior do IC de 95% bilateral > 0% para diferenças entre os grupos de vacina, ou > 1,0 para a razão de GMTs).

A persistência da resposta imune para a vacina Menveo[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável, 21 meses após a vacinação entre o grupo de indivíduos com idade de 11 - 18 anos de idade no momento da vacinação é apresentada na Tabela 8.

Tabela 8: Persistência da resposta imune aproximadamente 21 meses após a vacinação com Menveo[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável (indivíduos com idade de 11 - 18 anos de idade no momento da vacinação)

Desfecho do Sorogrupo	Menveo [®] (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Naive [‡] (IC de 95%)	Menveo [®] vs MenACWY-D (IC de 95%)	Menveo [®] vs Naive (IC de 95%)	MenACWY-D vs Naive (IC de 95%)
A	N=275	N=179	N=97	Valor de P [§]	Valor de P [§]	Valor de P [§]
% ≥ 1:8	36 (30, 42)	23 (17, 30)	5 (2, 12)	0,040*	0,012*	0,012*
GMT	5,29 (4,63, 6,05)	3,5 (2,97, 4,14)	2,36 (1,88, 2,96)	0,012*	0,012*	0,030*
C	N=275	N=179	N=97			
% ≥ 1:8	62 (56, 68)	59 (52, 66)	42 (32, 53)	0,360	0,012*	0,040*
GMT	10 (9,02, 12)	8,96 (7,51, 11)	5,95 (4,68, 7,56)	0,200	0,012*	0,028*
W-135	N=273	N=176	N=97			
% ≥ 1:8	84 (79, 88)	74 (67, 80)	51 (40, 61)	0,036*	0,012*	0,012*
GMT	18 (15, 20)	14 (12, 17)	7,80 (6,11, 9,97)	0,154	0,012*	0,012*
Y	N=273	N=176	N=97			
% ≥ 1:8	67 (61, 72)	54 (47, 62)	40 (30, 51)	0,040*	0,012*	0,046*
GMT	12 (10, 14)	7,85 (6,54, 9,43)	5,14 (4,01, 6,60)	0,012*	0,012*	0,028*

[‡] Indivíduos com idades combinadas previamente não imunizados com a vacina meningocócica.

[§] Ajustado para comparações múltiplas utilizando o método step-down Bonferroni (Holm).

* Valor de P < 0,05.

No estudo de não inferioridade, V59P6, a imunogenicidade foi avaliada entre adolescentes na faixa etária de 11-17 anos randomizados para receber a vacina Menveo[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável ou a vacina meningocócica ACWY polissacarídica (MenACWY-PS). A vacina Menveo[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável demonstrou ser não inferior à vacina MenACWY-PS para todos os quatro sorogrupos (A, C, W e Y) de acordo com a sororesposta, as proporções atingindo hSBA ≥ 1:8 e GMTs (Tabela 9).

Tabela 9: Imunogenicidade de uma dose de Menveo[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável ou da vacina MenACWY-PS em adolescentes, medidas 1 mês após a vacinação

Sorogrupo	Menveo [®] (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Menveo [®] menos MenACWY-PS ⁺ (IC de 95%)	Menveo [®] / MenACWY-PS [†] (IC de 95%)
A	N=148	N=179		
Sororesposta em % [‡]	80 (73, 86)	41 (34, 49)	39*§ (29, 48)	-
% ≥ 1:8	81 (74, 87)	41 (34, 49)	40*§ (30, 49)	-
GMT	34 (26, 44)	6,97 (5,51, 8,82)	-	4,87*§ (3,41, 6,95)
C	N=148	N=177		
Sororesposta em % [‡]	76 (68, 82)	54 (47, 62)	21*§ (11, 31)	-
% ≥ 1:8	83 (76, 89)	63 (56, 70)	20*§ (10, 29)	-
GMT	58 (39, 85)	30 (21, 43)	-	1,9*§ (1,13, 3,19)
W-135	N=146	N=173		
Sororesposta em % [‡]	84 (77, 90)	71 (63, 77)	14*§ (5, 23)	-
% ≥ 1:8	90 (84, 95)	86 (80, 91)	4%* (-3, 11)	-

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

Sorogrupo	Menveo [®] (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Menveo [®] menos MenACWY-PS ⁺ (IC de 95%)	Menveo [®] / MenACWY-PS [†] (IC de 95%)
GMT	49 (39, 62)	30 (24, 37)	-	1,65 *§ (1,22, 2,24)
Y	N=147	N=177		
Sororesposta em % [‡]	86 (79, 91)	66 (59, 73)	20 *§ (11, 28)	-
% ≥ 1:8	95 (90, 98)	81 (74, 86)	14 *§ (7, 21)	-
GMT	100 (74, 134)	34 (26, 45)	-	2,91 *§ (1,99, 4,27)

[‡] A sororesposta foi definida como: a) hSBA ≥ 1:8 pós-vacinação para indivíduos com hSBA < 1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA ≥ 1:4 pré-vacinação.

⁺ Diferenças nas proporções para **Menveo**[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS.

[†] Razão de GMTs entre **Menveo**[®] e MenACWY-PS.

^{*} Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [**Menveo**[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS], > 0.5 para proporções de GMTs [**Menveo**[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS]).

[§] Diferença estatisticamente significativa (limite inferior do IC de 95% bilateral > 0% para diferenças entre os grupos de vacina, ou >1,0 para a razão de GMTs).

Persistência da resposta imune e da resposta ao reforço em adolescentes

No estudo V59P13E1, a persistência da resposta imune contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y foi avaliada aos 21 meses, 3 anos e 5 anos após a vacinação primária entre os indivíduos de 11 a 18 anos no momento da vacinação.

As porcentagens de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 permaneceram constantes contra os sorogrupos C, W e Y de 21 meses a 5 anos após a vacinação no grupo **Menveo**[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável e diminuíram ligeiramente ao longo do tempo contra o sorogrupo A (Tabela 10). Cinco anos após a vacinação primária, houve porcentagens significativamente maiores de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 no grupo **Menveo**[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável do que nos indivíduos de controle não vacinados contra todos os quatro sorogrupos.

Tabela 10: Persistência de respostas imunes aproximadamente 21 meses, 3 anos e 5 anos após a vacinação com Menveo[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável (os indivíduos tinham entre 11 e 18 anos no momento da vacinação)

Sorogrupo	Tempo	Porcentagens de indivíduos com hSBA ≥ 1:8			hSBA GMTs		
		Menveo [®] (IC de 95%)	ACWY-D (IC de 95%)	P valor Menveo [®] vs ACWY-D	Menveo [®] (IC de 95%)	ACWY-D (IC de 95%)	P valor Menveo [®] vs ACWY-D
A		N=100	N=60		N=100	N=60	
	21 meses	45 (35, 55)	27 (16, 40)	0,021	6,57 (4,77, 9,05)	4,10 (2,82-5,97)	0,035
	3 anos	38 (28, 48)	18 (10, 30)	0,009	5,63 (3,97, 7,99)	3,67 (2,44, 5,53)	0,078
	5 anos	35 (26, 45)	37 (25, 50)	0,83	4,43 (3,13, 6,26)	4,89 (3,26, 7,33)	0,68
C		N=100	N=59		N=100	N=59	
	21 meses	61 (51, 71)	63 (49, 75)	0,83	11 (8,12, 15)	7,64 (5,4, 11)	0,085
	3 anos	68 (58, 77)	68 (54, 79)	0,98	16 (11, 25)	18 (11, 29)	0,81
	5 anos	64 (54, 73)	63 (49, 75)	0,87	14 (8,83, 24)	20 (11, 36)	0,34
W-135		N=99	N=57		N=99	N=57	
	21 meses	86 (77, 92)	60 (46, 72)	<0,001	18 (14, 25)	9,3 (6,57, 13)	<0,001
	3 anos	85 (76, 91)	65 (51, 77)	0,004	31 (21, 46)	17 (11, 28)	0,041
	5 anos	85 (76, 91)	70 (57, 82)	0,029	32 (21, 47)	19 (12, 31)	0,074
Y		N=100	N=60		N=100	N=60	
	21 meses	71 (61, 80)	53 (40, 66)	0,024	14 (10, 19)	6,77 (4,73, 9,69)	<0,001
	3 anos	69 (59, 78)	55 (42, 68)	0,075	14 (9,68, 20)	7,11 (4,65, 11)	0,008
	5 anos	67 (57, 76)	55 (42, 68)	0,13	13 (8,8, 20)	8,02 (4,94, 13)	0,078

Uma dose de reforço de **Menveo**[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável foi administrada 3 anos após a vacinação primária com **Menveo**[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável ou ACWY-D. Ambos os grupos mostraram uma resposta robusta à dose de reforço de **Menveo**[®] pó liofilizado e diluente para solução injetável um mês após a vacinação (100% dos indivíduos apresentaram hSBA ≥ 1:8 para os sorogrupos) e esta resposta foi largamente persistente durante 2 anos após a dose de reforço para os sorogrupos C, W e Y (com 87% a 100% dos indivíduos com hSBA ≥ 1:8 para os sorogrupos).

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

Observou-se um pequeno declínio nas porcentagens de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ contra o sorogrupo A, embora as porcentagens tenham permanecido altas (77% a 79%).

As GMT diminuíram ao longo do tempo como esperado, mas permaneceram entre 2 e 8 vezes mais altas do que os valores pré-reforço (Tabela 10).

No estudo V59P6E1, um ano após a vacinação, a porcentagem de indivíduos imunizados com **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável com hSBA $\geq 1:8$ manteve-se significativamente maior em comparação aos imunizados com ACWY-PS para os sorogrupos C, W-135 e Y, e similar entre os dois grupos de estudo para o sorogrupo A. hSBA GMTs para os sorogrupos W-135 e Y foi maior entre os imunizados com **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável. Cinco anos após a vacinação, a porcentagem de indivíduos imunizados com **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável com hSBA $\geq 1:8$ manteve-se significativamente maior em comparação com os imunizados com ACWY-PS para os sorogrupos C e Y. Foram observados maiores GMT hSBA para os sorogrupos W-135 e Y (Tabela 11).

Tabela 11: Persistência da resposta imune aproximadamente 12 meses e 5 anos após a vacinação com Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável e ACWY-PS (os indivíduos tinham entre 11 e 18 anos no momento da vacinação)

Sorogrupo	Tempo	Porcentagem de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$			hSBA GMTs		
		Menveo ®	ACWY-PS	P valor Menveo ® vs ACWY-PS	Menveo ®	ACWY-PS	P valor Menveo ® vs ACWY-PS
A		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	41% (27, 56)	43% (28, 59)	0,73	5,19 (3,34, 8,09)	6,19 (3,96, 9,66)	0.54
	5 anos	30% (18, 45)	44% (30, 59)	0,15	5,38 (3,29, 8,78)	7,75 (4,83, 12)	0.24
C		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	82% (68, 91)	52% (37, 68)	<0,001	29 (15, 57)	17 (8,55, 33)	0.22
	5 anos	76% (62, 87)	62% (47, 75)	0,042	21 (12, 37)	20 (12, 35)	0.92
W-135		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	92% (80, 98)	52% (37, 68)	<0,001	41 (26, 64)	10 (6,41, 16)	<0.001
	5 anos	72% (58, 84)	56% (41, 70)	0,093	30 (18, 52)	13 (7,65, 22)	0.012
Y		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	78% (63, 88)	50% (35, 65)	0,001	34 (20, 57)	9,28 (5,5, 16)	<0.001
	5 anos	76% (62, 87)	50% (36, 64)	0,002	30 (18, 49)	8,25 (5,03, 14)	<0.001

Uma dose de reforço de **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável foi administrada 5 anos após a vacinação primária com **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável ou ACWY-PS. 7 dias após a dose de reforço 98% - 100% dos indivíduos que receberam previamente **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável e 73% - 84% dos indivíduos que receberam previamente ACWY-PS atingiram hSBA $\geq 1:8$ contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y. Um mês após a vacinação, as porcentagens de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ foram 98% - 100% e 84% - 96%, respectivamente.

Um aumento significativo nos hSBA GMTs contra os quatro sorogrupos também foi observado aos 7 e 28 dias após a dose de reforço (Tabela 12).

Tabela 12: Resposta ao reforço: respostas de anticorpos bactericidas ao reforço de Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável administrado aos 3 ou 5 anos após a vacinação primária com Menveo® ou ACWY-D ou ACWY-PS em indivíduos de 11 a 17 anos.

Sorogrupo	Tempo	Porcentagem de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$				hSBA GMTs			
		V59P13E1 (3 anos após a vacinação)		V59P6E1 (5 anos após a vacinação)		V59P13E1 (3 anos após a vacinação)		V59P6E1 (5 anos após a vacinação)	
		Menveo ®	ACWY-D	Menveo ®	ACWY-PS	Menveo ®	ACWY-D	Menveo ®	ACWY-PS
A		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pré-reforço	21% (10, 37)	20% (8, 39)	29% (17, 43)	43% (29, 58)	2,69 (1,68, 4,31)	2,81 (1,68, 4,69)	5,16 (3,46, 7,7)	7,31 (4,94, 11)
	7 dias	-	-	100% (93, 100)	73% (59, 85)	-	-	1059 (585, 1917)	45 (25, 80)
	28 dias	100% (92, 100)	100% (88, 100)	98% (89, 100)	94% (83, 99)	326 (215, 494)	390 (248, 614)	819 (514, 1305)	147 (94, 232)
	2 anos	79% (63, 90)	77% (58, 90)	-	-	22 (12, 41)	20 (10, 39)	-	-
C		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pré-	55%	60%	78%	61%	16	15	20	19

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

	reforço	(39, 70)	(41, 77)	(63, 88)	(46, 75)	(8,66, 31)	(7,46, 30)	(13, 33)	(12, 31)
	7 dias	-	-	100% (93, 100)	78% (63, 88)	-	-	1603 (893, 2877)	36 (20, 64)
	28 dias	100% (92, 100)	100% (88, 100)	100% (93, 100)	84% (70, 93)	597 (352, 1014)	477 (268, 849)	1217 (717, 2066)	51 (30, 86)
	2 anos	95% (84, 99)	87% (69, 96)	-	-	124 (62-250)	61 (29-132)	-	-
W-135		N=41	N=29	N=49	N=49	N=41	N=29	N=49	N=49
	Pré-reforço	88% (74, 96)	83% (64, 94)	73% (59, 85)	55% (40, 69)	37 (21, 65)	21 (11, 38)	29 (17, 49)	12 (7,02, 19)
	7 dias	-	-	100% (93, 100)	84% (70, 93)	-	-	1685 (1042, 2725)	34 (21, 54)
	28 dias	100% (91, 100)	100% (88, 100)	100% (93, 100)	92% (80, 98)	673 (398, 1137)	1111 (631, 1956)	1644 (1090, 2481)	47 (32, 71)
	2 anos	100% (91, 100)	97% (82, 100)	-	-	93 (58, 148)	110 (67, 183)	-	-
Y		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pré-reforço	74% (58, 86)	53% (34, 72)	78% (63, 88)	51% (36, 66)	14 (8,15, 26)	8,9 (4,76, 17)	28 (18, 45)	7,8 (4,91, 12)
	7 dias	-	-	98% (89, 100)	76% (61, 87)	-	-	2561 (1526, 4298)	21 (13, 35)
	28 dias	100% (92, 100)	100% (88, 100)	100% (93, 100)	96% (86, 100)	532 (300, 942)	454 (243, 846)	2092 (1340, 3268)	63 (41, 98)
	2 anos	95% (84, 99)	93% (78, 99)	-	-	55 (30, 101)	46 (24, 89)	-	-

Imunogenicidade em adultos (19 a 55 anos de idade)

Na população com 19 a 55 anos de idade do estudo V59P13, foi demonstrada não inferioridade da vacina **Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável** em comparação com MenACWY-D para todos os quatro sorogrupos usando todos os três desfechos (sororesposta [desfecho primário], hSBA $\geq 1:8$, e hSBA GMTs) (Tabela 13)

Tabela 13: Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas com Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável 1 mês após a vacinação de indivíduos com idade de 19-55 anos

Desfecho do Sorogrupo	Menveo®	MenACWY-D	Comparação de Menveo® e MenACWY-D	
	(IC de 95%)	(IC de 95%)	Menveo® / MenACWY-D (IC de 95%)	Menveo® menos MenACWY-D (IC de 95%)
A	N=963	N=321		
Sororesposta em % [‡]	67 (64, 70)	68 (63, 73)		-1 (-7, 5)*
% $\geq 1:8$	69 (66, 72)	71 (65, 76)	-	-2 (-7, 4)*
GMT	31 (27, 36)	30 (24, 37)	1,06 (0,82, 1,37)*	-
C	N=902	N=300		
Sororesposta em % [‡]	68 (64, 71)	60 (54, 65)		8 (2, 14) *§
% $\geq 1:8$	80 (77, 83)	74 (69, 79)	-	6 (1, 12) *§
GMT	50 (43, 59)	34 (26, 43)	1,50 (1,14, 1,97) *§	-
W-135	N=484	N=292		
Sororesposta em % [‡]	50 (46, 55)	41 (35, 47)		9 (2, 17) *§
% $\geq 1:8$	94 (91, 96)	90 (86, 93)	-	4 (0, 9)*
GMT	111 (93, 132)	69 (55, 85)	1,61 (1,24, 2,1) *§	-
Y	N=503	N=306		
Sororesposta em % [‡]	56 (51, 60)	40 (34, 46)		16 (9, 23) *§
% $\geq 1:8$	79	70	-	9

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

Desfecho do Sorogrupo	Menveo®	MenACWY-D	Comparação de Menveo® e MenACWY-D	
	(IC de 95%)	(IC de 95%)	Menveo® / MenACWY-D (IC de 95%)	Menveo® menos MenACWY-D (IC de 95%)
	(76, 83)	(65, 75)		(3, 15) *§
GMT	44 (37, 52)	21 (17, 26)	2,10 (1,60, 2,75) *§	-

‡ A sororesposta foi definida como: indivíduos com um hSBA <1:4 pré-vacinação, um hSBA ≥1:8 pós-vacinação e, nos indivíduos com um hSBA ≥ 1:4 pré-vacinação, um título pós-vacinação pelo menos 4 vezes maior do que o do período basal.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-D], e > 0.5 para a razão de GMTs [Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável /MenACWY-D]).

§ Diferença estatisticamente significativa (limite inferior do IC de 95% bilateral > 0% para diferenças entre os grupos de vacina, ou > 1,0 para a razão de GMTs).

Imunogenicidade em adultos idosos (56 a 65 anos)

A imunogenicidade comparativa da vacina Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável *versus* a vacina MenACWY-PS foi avaliada em indivíduos com idade de 56-65 anos no estudo V59P17. A proporção de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 foi não inferior à vacina MenACWY-PS para todos os quatro sorogrupos (Tabela 14).

Tabela 14: Imunogenicidade de uma dose de Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável ou da vacina ACWY-PS em adultos com idade entre 56-65 anos, medido 1 mês após a vacinação

Desfecho do Sorogrupo	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Menveo®/MenACWY-PS (IC de 95%)	Menveo® menos MenACWY-PS (IC de 95%)
A	N=83	N=41		
% Sororesposta‡	86% (76, 92)	61% (45, 76)	-	25 (9, 41)* §
% hSBA ≥ 1:8	87 (78, 93)	63 (47, 78)	-	23 (8, 40)* §
GMT	111 (70, 175)	21 (11, 39)	5,4 (2,47, 12)* §	-
C	N=84	N=41		
% Sororesposta‡	83% (74, 91)	73% (57, 86)	-	10 (-4, 27)*
% hSBA ≥ 1:8	90 (82, 96)	83 (68, 93)	-	8 (-4, 23)*
GMT	196 (125, 306)	86 (45, 163)	2,27 (1,05, 4,95)* §	-
W-135	N=82	N=39		
% Sororesposta‡	61% (50, 72)	54% (37, 70)	-	7 (-11, 26)
% hSBA ≥ 1:8	94 (86, 98)	95 (83, 99)	-	-1 (-9, 11)*
GMT	164 (112, 240)	132 (76, 229)	1,24 (0,64, 2,42)*	-
Y	N=84	N=41		

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

% Sororesposta ‡	77% (67, 86)	54% (37, 69)	-	24 (6, 41)* §
% hSBA ≥ 1:8	88 (79, 94)	68 (52, 82)	-	20 (5, 36)* §
GMT	121 (76,193)	28 (15,55)	4.25 (1,89, 9,56)* §	-

‡ A sororesposta foi definida como: a) hSBA ≥1:8 pós-vacinação para indivíduos com um hSBA <1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA ≥ 1:4 pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS] e > 0,5 para razão de GMTs [Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável / MenACWY-PS]).

§ Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0 % para diferenças entre os grupos de vacina ou > 1.0 para razão de GMTs).

A imunogenicidade da formulação de Menveo® solução injetável foi avaliada através de um ensaio clínico de fase 2b, cego para o observador, randomizado, multicêntrico e controlado realizado com indivíduos de 10 a 40 anos que avaliou a não inferioridade do oligossacarídeo conjugado do meningococo do sorogrupo A (MenA) da formulação solução injetável (utilizando o produto com idade de 24 e 30 meses) frente a formulação pó liofilizado e diluente para solução injetável, sendo os resultados obtidos apresentados na Tabela 15.

A não inferioridade da formulação de Menveo® solução injetável em relação à formulação pó liofilizado e diluente para solução injetável foi demonstrada para MenA de acordo com os 2 desfechos do estudo co-primário (proporção de GMTs entre os grupos em 1 mês após a vacinação).

Tabela 15: Respostas de anticorpos bactericidas séricos 1 mês após a vacinação em indivíduos com idade entre 10-40 anos recebendo as formulações solução injetável e pó liofilizado e diluente para solução injetável de Menveo®.

Estudo (Idade do produto da formulação solução injetável)	Desfecho por sorogrupo	Menveo® solução injetável (95% IC)	Menveo® pó liofilizado e diluente para solução injetável (95% IC)	Solução injetável / pó liofilizado e diluente para solução injetável (95% IC)	Diferença entre a formulação Solução injetável e Pó liofilizado e diluente para solução injetável (95% IC)
-V59_78 (24 meses)**	A	N=363	N=373		
	GMT	386.66 (319.47, 467.97)	318.34 (264.14, 383.67)	1.21 (0.94, 1.57)*	-
	% hSBA ≥ 1:8	93.65 (90.70, 95.89) N=378	92.19 (89.03, 94.67) N=384	-	1.46 (-2.24, 5.22)
	% Sororesposta‡	92.29 (89.04, 94.81)	90.08 (86.59, 92.92)	-	2.21 (-1.94, 6.40)
	C	N=385	N=377		
	GMT	143.48 (110.49, 186.30)	171.74 (131.74, 223.87)	0.84 (0.58, 1.19)	-
	% hSBA ≥ 1:8	77.58 (73.10, 81.63) N=388	78.01 (73.52, 82.06) N=382	-	-0.43 (-6.32, 5.46)
	% Sororesposta‡	62.34 (57.29, 67.20)	64.46 (59.39, 69.29)	-	-2.12 (-8.94, 4.72)
	W-135	N=372	N=388		
	GMT	62.63 (50.99, 76.92)	66.37 (54.26, 81.18)	0.94 (0.72, 1.24)	-
	% hSBA ≥ 1:8	79.43 (75.07, 83.34) N=389	80.87 (76.62, 84.64) N=392	-	-1.43 (-7.05, 4.18)
	% Sororesposta‡	59.41 (54.23, 64.44)	60.57 (55.51, 65.46)	-	-1.16 (-8.11, 5.80)
	Y	N=379	N=390		
	GMT	115.66 (94.13, 142.13)	106.47 (86.93, 130.42)	1.09 (0.82, 1.44)	-
	% hSBA ≥ 1:8	87.50 (83.77, 90.64) N=384	85.46 (81.57, 88.80) N=392	-	2.04 (-2.81, 6.90)

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

	% Sororesposta†	71.77 (66.95, 76.25)	73.33 (68.65, 77.66)	-	-1.57 (-7.88, 4.74)
V59_78 (30 meses)**	A	N=356	N=349		
	GMT	387.06 (322.72, 464.24)	348.89 (290.09, 419.61)	1.11 (0.87, 1.42)*	-
	% hSBA ≥ 1:8	93.37 (90.37, 95.66) N=377	94.01 (91.06, 96.21) N=367	-	-0.64 (-4.24, 2.96)
	% Sororesposta†	91.57 (88.19, 94.24)	91.69 (88.28, 94.36)	-	-0.12 (-4.29, 4.07)
	C	N=376	N=377		
	GMT	256.70 (195.29, 337.41)	226.09 (171.62, 297.85)	1.14 (0.79, 1.64)	-
	% hSBA ≥ 1:8	84.17 (80.10, 87.70) N=379	82.85 (78.67, 86.51) N=379	-	1.32 (-3.99, 6.64)
	% Sororesposta†	72.61 (67.80, 77.05)	69.76 (64.85, 74.36)	-	2.85 (-3.63, 9.30)
	W-135	N=374	N=366		
	GMT	83.23 (68.19, 101.60)	75.42 (61.56, 92.41)	1.10 (0.84, 1.45)	-
	% hSBA ≥ 1:8	85.86 (82.00, 89.17) N=389	81.77 (77.54, 85.50) N=384	-	4.09 (-1.11, 9.33)
	% Sororesposta†	66.58 (61.55, 71.34)	62.57 (57.39, 67.54)	-	4.01 (-2.89, 10.88)
	Y	N=386	N=377		
	GMT	112.38 (91.56, 137.92)	117.56 (95.39, 144.89)	0.96 (0.72, 1.26)	-
	% hSBA ≥ 1:8	88.04 (84.42, 91.08) N=393	87.56 (83.85, 90.69) N=386	-	0.48 (-4.16, 5.13)
	% Sororesposta†	74.35 (69.69, 78.64)	77.19 (72.62, 81.33)	-	-2.84 (-8.91, 3.26)

† Aumento de quatro vezes foi definido como: a) títulos pós-vacinação > 16 para indivíduos com títulos pré-vacinação < 4; b) títulos pós-vacinais pelo menos 4 vezes o limite inferior de quantificação (LLOQ) para indivíduos com títulos pré-vacinais ≥ 4 e ≤ LLOQ; e c) títulos pós-vacinação pelo menos 4 vezes maiores do que os títulos pré-vacinação para indivíduos com títulos pré-vacinação > LLOQ.

* Critério de não inferioridade atendido (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0,5 para a proporção entre grupos de GMTs no Dia 29 [Formulação solução injetável / pó liofilizado e diluente para solução injetável]).

** refere-se à Parte 1 do estudo V59_78, no qual foi utilizada a formulação solução injetável envelhecida por 24 meses.

*** refere-se à Parte 2 do estudo V59_78, no qual foi utilizada a formulação solução injetável envelhecida por 30 meses.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia

Grupo farmacoterapêutico: vacinas meningocócicas código ATC: J07AH08

Mecanismo de Ação

A *Neisseria meningitidis* é um diplococo Gram negativo que causa doença invasiva (como meningite e sepsis) com risco de morte.

Globalmente, 5 sorogrupos, A, B, C, Y e W-135 causam quase todas as infecções meningocócicas invasivas. A presença de anticorpos bactericidas séricos protege contra a doença meningocócica invasiva. A vacinação com **Menveo**® leva à produção de anticorpos bactericidas contra os polissacarídeos capsulares dos sorogrupos A, C, Y e W-135.

Toxicologia não clínica

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

Menveo® foi imunogênica em ratos e coelhos. Em três estudos de toxicidade de dose repetida em coelhos, não houve evidência de toxicidade sistêmica e a vacina foi localmente bem tolerada.

Farmacocinética

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com a vacina **Menveo**®, pois estes estudos não são exigidos para vacinas.

Dados não clínicos de segurança

Dados não clínicos de segurança não mostram riscos especiais para humanos com base nos estudos em animais apropriados para a avaliação de segurança de vacinas.

Em estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, coelhas fêmeas receberam três doses intramusculares de **Menveo**® antes do acasalamento e duas doses adicionais durante a gestação.

Cada dose administrada às coelhas era equivalente à dose humana e, com base nos pesos corporais, aproximadamente 10 vezes a dose humana. Não houve efeitos teratogênicos e nenhum achado de aumento de perda fetal, mortalidade ou reabsorção, redução no peso corporal de fetos ou outras anormalidades de desenvolvimento na prole.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente da vacina, incluindo o toxoide diftérico (CRM₁₉₇) ou reação com risco de vida após a administração de vacina contendo componentes semelhantes, são contraindicações à aplicação da vacina (vide item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

A exemplo do que ocorre com outras vacinas, a administração de **Menveo**® deve ser adiada em indivíduos que estejam com doença febril aguda. A presença de uma infecção não grave não é uma contraindicação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como com qualquer vacina injetável, supervisão e tratamento médico adequado devem estar sempre prontamente disponíveis no caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina.

Assim como em outras vacinas, a vacinação com **Menveo**® deve ser postergada caso o indivíduo apresente febre aguda severa.

A presença de infecção não grave não é uma contraindicação. Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação à vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha (vide item 9. **REAÇÕES ADVERSAS**). É importante que procedimentos estejam disponíveis para evitar lesões devido ao desmaio.

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

Menveo® não protege contra infecções causadas por outros sorogrupos da *Neisseria meningitidis* não presentes na vacina.

Assim como com qualquer vacina, a resposta imunológica protetora não pode ser garantida em todos os indivíduos vacinados (ver item 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**, Efeitos Farmacodinâmicos).

Não existem dados sobre a aplicabilidade da vacina para proteção pós-exposição.

Em indivíduos imunocomprometidos, a vacina pode não produzir uma resposta adequada de anticorpos protetores. **Menveo**® não foi especificamente estudada em indivíduos imunocomprometidos, incluindo indivíduos infectados com HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), deficiência de complemento e indivíduos com asplenia funcional ou anatômica. Estes indivíduos podem não apresentar uma resposta imune às vacinas meningocócicas conjugadas contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y.

Os indivíduos que recebem tratamento que inibe a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumabe) continuam a ter um risco aumentado de doença invasiva causada pelos grupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*, mesmo após a vacinação com **Menveo**®.

Devido ao risco de hematoma, a vacina **Menveo**® não foi avaliada em indivíduos com trombocitopenia, distúrbios que levam a sangramentos ou em uso de anticoagulantes. A relação risco-benefício para indivíduos com risco de hematoma após injeção intramuscular deve ser avaliada por profissionais de saúde.

Os estudos realizados com a vacina **Menveo**® demonstraram um declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos contra o sorogrupo A, quando usado complemento humano na avaliação (hSBA). A relevância clínica do declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos (hSBA) contra o sorogrupo A não é conhecida. Atualmente, há informações limitadas disponíveis sobre a segurança de uma dose de reforço. No entanto, se um indivíduo estiver sob risco particular de exposição ao meningococo do sorogrupo A e recebeu uma dose da vacina **Menveo**® há cerca de 1 ano antes, a administração de uma dose de reforço deve ser considerada.

No geral, as respostas imunes em crianças vacinadas com apenas duas doses primárias, aos 2 e 4 meses de idade foram menores do que aquelas observadas em lactentes que receberam três doses, aos 2, 4 e 6 meses de idade. A relevância clínica de respostas imunológicas menores observadas se o cronograma recomendado não for concluído não é conhecido. O esquema de quatro doses deve ser considerado para lactentes de 2 a 6 meses de idade, habitantes de áreas endêmicas para o sorogrupo A ou que vão viajar para essas áreas. O esquema de quatro doses também deve ser considerado para lactentes de 2 a 6 meses de idade com condições médicas associadas a um aumento do risco de doença meningocócica invasiva.

Em lactentes de 12 meses de idade, a não-inferioridade da resposta imune contra o meningococo C após dose única de **Menveo**® pó liofilizado e diluente para solução injetável em comparação com a resposta à dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) não foi alcançada em uma análise primária; entretanto, a resposta imune para o sorogrupo C foi robusta após uma dose de **Menveo**® (83% dos vacinados obtiveram títulos de hSBA $\geq 1:8$). Além disso, uma análise *post-hoc*, levando também em consideração títulos pré-vacinação, mostrou que as respostas imunes para o meningococo C de ambas as vacinas foram comparáveis.

Gravidez e Amamentação

Gravidez: Categoria B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Os dados clínicos de exposição em gestantes disponíveis são insuficientes.

A segurança de **Menveo**® quando administrada a mulheres grávidas não foi avaliada. Estudos em animais com **Menveo**® não indicaram danos diretos ou indiretos relacionados à fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Menveo® deve ser utilizada durante a gravidez somente quando é claramente necessário, e os possíveis benefícios são maiores que os potenciais riscos para o feto. Embora dados clínicos insuficientes sobre o uso de **Menveo**® durante a amamentação estejam disponíveis, é pouco provável que os anticorpos secretados no leite sejam nocivos quando ingeridos pela criança amamentada.

Portanto, a vacina **Menveo**® pode ser usada durante a amamentação.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

Fertilidade

Estudos em animais não indicam efeitos de **Menveo**® sobre a fertilidade feminina. Os efeitos na fertilidade masculina não foram avaliados em estudos com animais.

População Geriátrica

Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade.
Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56-65 anos.

Impacto sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Menveo® pode ser administrada concomitantemente com a vacina meningocócica B (**Bexsero**®).

Crianças de 2 a 23 meses de idade

Menveo® pode ser administrada concomitantemente com qualquer das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas: difteria, pertussis (acelular), tétano, *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), pólio (inativada), hepatite B (HBV), hepatite A (inativada), vacinas pneumocócicas 7-valente e 13-valente conjugadas (PCV7 e PCV13), rotavírus pentavalente, e sarampo, caxumba, rubéola e varicela (SCRV). Não foi observado aumento na reatogenicidade ou mudança no perfil de segurança das vacinas de rotina em estudos clínicos.

Não foi observada interferência imunológica na administração concomitante com exceção da vacina pneumocócica (sorotipos 6B e 19A) em um estudo, após a 3ª dose, onde as taxas de soroconversão, quando a vacina pneumocócica foi administrada concomitantemente com **Menveo**® ou isoladamente, foram respectivamente de 88% versus 96% (diferença entre os grupos, -8 [-14, -1]). Não foi observada nenhuma interferência imunológica com qualquer sorotipo da vacina pneumocócica após a 4ª dose.

Crianças de 2 a 10 anos de idade

A segurança e imunogenicidade de outras vacinas infantis quando administradas concomitantemente com **Menveo**® não foram avaliadas.

Adolescentes de 11 a 18 anos de idade

Menveo® pode ser administrada concomitantemente com qualquer das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas: tétano, difteria reduzida e pertussis (acelular) (dTpa), e papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante).

Não há evidências de aumento da reatogenicidade, mudança no perfil de segurança ou impacto na resposta dos anticorpos das vacinas seguindo a coadministração em estudos clínicos.

A administração sequencial de **Menveo**® um mês após dTpa resultou em resposta imune menor para o sorogrupo W-135 como mensurado pela porcentagem de indivíduos com sororesposta. A relevância clínica desta observação é desconhecida.

Houve evidência de alguma supressão de resposta imunológica para dois dos três antígenos pertussis. A relevância clínica desta observação é desconhecida. Após a vacinação, mais de 97% dos indivíduos apresentaram títulos de pertussis detectáveis para todos os três antígenos de pertussis.

Adultos

Menveo® pode ser administrada concomitantemente com qualquer das vacinas monovalentes ou combinadas a seguir: hepatite A e B, febre amarela, febre tifoide (polissacarídeo Vi), encefalite japonesa e raiva.

Não foram observadas alterações no perfil de segurança das vacinas coadministradas com **Menveo**® em estudos clínicos e nem demonstradas interferências clínicas relevantes na resposta de anticorpos.

A administração concomitante de **Menveo**® e outras vacinas que não as listadas acima não foi até então estudada.

Se **Menveo**® for administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, a vacina deve ser sempre administrada em diferentes locais de injeção.

Deve ser confirmado se reações adversas podem ser intensificadas por qualquer coadministração.

Se um indivíduo imunizado com **Menveo**® está sob tratamento com imunossuppressores, a resposta imunológica pode ser diminuída.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C), distante do compartimento de congelamento. NÃO CONGELAR. Manter os frascos-ampola na caixa de modo a proteger da luz. Não utilizar após a data de vencimento constante na embalagem externa.

Menveo® tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que mantida sob refrigeração nas temperaturas recomendadas (sob refrigeração, entre 2°C e 8°C).

Características físicas e organolépticas

Menveo® é uma solução injetável límpida e incolor, livre de partículas estranhas visíveis. Em caso de observação de partículas estranhas e / ou variação do aspecto físico, não administrar a vacina.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto da vacina.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vacinação primária (ver Efeitos Farmacodinâmicos em Resultados de Eficácia)

Crianças de 2 a 23 meses de idade	Crianças de 2 a 10 anos de	Adolescentes (a partir dos
-----------------------------------	----------------------------	----------------------------

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

Crianças iniciando a vacinação dos 2 aos 6 meses de idade		Crianças não vacinadas com 7 a 23 meses de idade	idade	11 anos de idade) e adultos
Esquema de 4 doses	Esquema de 3 doses*#	Esquema de 2 doses	Dose única	Dose única
- 3 Doses com intervalo mínimo de 2 meses entre as doses. - 4ª Dose durante o segundo ano de vida (12 – 16 meses de idade).	- 1ª Dose a partir de 2 meses de idade. - 2ª Dose 2 meses após a 1ª dose. 3ª Dose durante o segundo ano de vida, assim que possível.	- 2 Doses com intervalo mínimo de 2 meses. A segunda dose deve ser administrada durante o segundo ano de vida.		

*Se uma proteção ótima contra o sorogrupo A é necessária (i.e. viajantes para áreas onde o sorogrupo A é endêmico), o esquema de 4 (quatro) doses é recomendado (verificar seção 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

O esquema de 4 (quatro) doses também é recomendado a crianças com condições médicas associadas a um aumento do risco de doença meningocócica invasiva (verificar seção 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Reforço

Menveo® pode ser administrada como uma dose de reforço em indivíduos que receberam previamente a vacinação primária com **Menveo**®, outra vacina meningocócica ou vacina meningocócica de polissacarídeos não conjugados. A necessidade e o momento de uma dose de reforço em indivíduos previamente vacinados com **Menveo**® devem ser definidos com base nas recomendações nacionais.

População geriátrica:

Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56 e 65 anos.

Cuidados de administração

Menveo® deve ser administrada somente por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo anterolateral da coxa de lactentes e no músculo deltoide (parte superior do braço) em crianças, adolescentes e adultos.

Locais anatômicos distintos devem ser utilizados caso mais de uma vacina esteja sendo administrada simultaneamente.

Não misturar **Menveo**® com outras vacinas ou diluentes na mesma seringa ou frasco-ampola.

Menveo® deve ser inspecionado visualmente antes da administração.

Usando uma seringa e uma agulha adequada, retire 0,5 mL da vacina.

Antes da injeção, troque a agulha por uma adequada para a administração. Certifique-se de que não há bolhas de ar na seringa antes de injetar a vacina.

Todos os produtos não utilizados ou sobras de material devem ser descartados de acordo com a legislação local. Medicamentos não devem ser descartados pelo sistema de esgotos ou no lixo doméstico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança apresentado abaixo é baseado em dados de ensaios clínicos conduzidos com formulação pó liofilizado e diluente para solução injetável.

Em uma análise conjunta de dois ensaios clínicos, 1.337 indivíduos com idades entre 10 e 44 anos receberam uma dose única da formulação solução injetável. Estes dados mostram que a tolerabilidade clínica e o perfil de segurança da formulação solução injetável é comparável à formulação pó liofilizado e diluente para solução injetável.

Dados de Estudos Clínicos

As reações adversas reportadas estão listadas de acordo com as seguintes frequências:

Muito comum: (> 1/10)

Comum: (≥ 1/100 a < 1/10)

Incomuns: (≥ 1/1.000 a < 1/100)

Raro: (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)

Muito raro: (< 1/10.000)

Crianças de 2 a 23 meses de idade

A segurança de **Menveo**® com esquema vacinal de 4 doses foi avaliada em três estudos clínicos randomizados, controlados, multicêntricos, em que 8735 crianças de 2 meses de idade no momento da inclusão receberam **Menveo**® concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina (ver item 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Um total de 2864 crianças receberam vacinas pediátricas isoladas. Não houve aumento significativo na taxa de reações sistêmicas ou locais em quem recebeu as vacinas pediátricas de rotina quando administradas concomitantemente com **Menveo**®. A reação local mais comum foi sensibilidade no local da injeção, enquanto para as reações sistêmicas, irritabilidade e cansaço foram as reações mais comuns. A taxa mais alta de reações esperadas ocorreu após a primeira dose nos dois grupos de tratamento.

Série primária de 3 doses

A segurança de **Menveo**® foi observada em 476 crianças que completaram a série de 3 doses, incluindo 297 que receberam as doses aos 2, 6 e 12 meses e 179 que receberam as doses aos 2, 4 e 12 meses de idade.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

Série primária de 2 doses

A segurança de **Menveo**® com esquema de duas doses foi observada em 2180 crianças imunizadas entre 6 e 23 meses de idade em quatro estudos randomizados que avaliaram a segurança de **Menveo**® administrada concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina.

Dose única

A segurança de 1 dose de **Menveo**® quando administrada concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina no segundo ano de vida foi avaliada em três estudos com 537 indivíduos. As taxas de eventos adversos solicitados relatados foram comparáveis entre **Menveo**® e vacina MenC conjugada.

As reações adversas mais comuns ocorreram nos primeiros dias após a vacinação e algumas poucas reações foram graves.

As reações adversas observadas foram:

Desordens do metabolismo e nutricional
Muito comum: desordem alimentar.

Desordens do sistema nervoso
Muito comum: choro persistente e sonolência.

Desordens gastrointestinais
Muito comum: diarreia, vômito.

Desordens da pele e tecidos subcutâneos
Comum: erupção cutânea (*rash*).

Desordens gerais e condições do local de administração
Muito comum: irritabilidade, sensibilidade no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), enduração no local da injeção (≤ 50 mm).
Comum: sensibilidade severa no local da injeção, febre.
Incomum: eritema no local da injeção (> 50 mm), enduração no local da injeção (> 50 mm).

Crianças de 2 a 10 anos de idade

A caracterização do perfil de segurança de **Menveo**® em crianças de 2 a 10 anos de idade foi avaliada em 4 estudos clínicos, na qual 3181 indivíduos receberam **Menveo**®. As taxas de reatogenicidade local e sistêmica, assim como as taxas de outras reações adversas foram, em geral, semelhantes entre a vacina **Menveo**® e as vacinas comparadoras [vacina meningocócica quadrivalente conjugada com toxoide diftérico (MenACWY-D) ou a vacina meningocócica quadrivalente polissacarídica (MenACWY-PS)].

A maioria das reações adversas comuns durante os estudos clínicos persistiram geralmente por um ou dois dias e não foram graves. Estas reações adversas foram:

Metabolismo e distúrbios nutricionais
Comum: desordem alimentar.

Distúrbios do Sistema Nervoso
Muito comum: sonolência, dor de cabeça.

Distúrbios gastrointestinais
Comum: náusea, vômito, diarreia.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
Comum: erupção cutânea (*rash*).

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo
Comum: mialgia, artralgia.

Distúrbios gerais e no local de administração:
Muito comum: irritabilidade, mal-estar, dor no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), enduração no local da injeção (≤ 50 mm).
Comum: eritema no local da injeção (> 50 mm), enduração no local da injeção (> 50 mm), calafrios, febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.
Incomum: prurido no local de injeção.

Adolescentes e adultos com 11 a 65 anos de idade

A caracterização do perfil de segurança de **Menveo**® em adolescentes e adultos, é baseada em dados de cinco estudos clínicos randomizados, controlados com 6401 indivíduos (com idades de 11 anos a 65 anos). Entre os indivíduos que receberam a vacina **Menveo**®, 58,9%, 16,4%, 21,3% e 3,4% pertenciam aos grupos etários 11-18 anos, 19-34 anos, 35-55 anos e 56-65 anos, respectivamente. Os dois estudos primários de segurança foram estudos randomizados, ativo-controlados que incluíram indivíduos com idade de 11 a 55 anos (N=2663) e idade de 19 a 55 anos (N=1606), respectivamente.

A incidência e gravidade de quaisquer reações locais, sistêmicas ou outras reações foram geralmente semelhantes nos grupos de **Menveo**® em todos os estudos e nos grupos etários de adolescentes e adultos. O perfil de reatogenicidade e as taxas de eventos adversos entre os indivíduos com idade entre 56-65 anos que receberam a vacina **Menveo**® (N=216) foram semelhantes àquelas observadas nos indivíduos imunizados com **Menveo**® com idades entre 11-55.

As reações adversas sistêmicas e locais mais comuns observadas nos estudos clínicos foram dor no local da injeção e dor de cabeça.

As reações adversas relatadas em três estudos pivotais e em dois estudos de suporte estão listadas a seguir por classe de sistema orgânico. As reações adversas mais comuns relatadas durante os estudos clínicos duraram apenas um ou dois dias e geralmente não foram graves.

Distúrbios do Sistema Nervoso
Muito comum: dor de cabeça.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

Incomum: tontura.

Distúrbios gastrointestinais
Muito comum: náusea.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
Comum: erupção cutânea (*rash*).

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo
Muito comum: mialgia.
Comum: artralgia.

Distúrbios gerais e no local de administração
Muito comum: dor no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), enduração no local da injeção (≤ 50 mm), mal-estar.
Comum: eritema no local da injeção (> 50 mm), enduração no local da injeção (> 50 mm), febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, calafrios.
Incomum: prurido no local da injeção.
No grupo etário de adolescentes, a segurança e tolerabilidade da vacina foram favoráveis em relação à vacina dTpa e não alterou substancialmente com a administração concomitante ou sequencial de outras vacinas.

Dados pós-comercialização

Devido ao fato desses eventos serem relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível fazer uma estimativa confiável de sua frequência ou estabelecer, para todos os eventos, uma relação causal com a exposição à vacina.

Doenças hematológicas e do sistema linfático
Linfadenopatia local.

Desordens do sistema imune
Hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.

Desordens do sistema nervoso
Tonturas, síncope, convulsão tônica, convulsão febril, cefaleia, paresia facial, alterações do equilíbrio.

Desordens oculares
Ptose palpebral.

Desordens do ouvido e do labirinto
Alteração na audição, dor de ouvido, vertigem, distúrbio vestibular.

Desordens torácicas, do mediastino e do trato respiratório
Dor orofaríngea.

Desordens da pele e do tecido subcutâneo
Condições bolhosas.

Desordens do tecido músculo-esquelético e do tecido conectivo
Artralgia, dor óssea.

Desordens gerais e no local de aplicação
Prurido no local da aplicação, dor, eritema, inflamação e inchaço, incluindo inchaço extensivo no membro aplicado, fadiga, mal-estar, febre.

Investigações
Aumento da alanina aminotransferase.

Lesão, intoxicação e complicações de procedimento
Queda, ferimento na cabeça.

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

10. SUPERDOSE

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.0107.0322
Farm. Resp.: Rafael Salles de Carvalho
CRF-RJ N° 12108



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo Solução Injetável

Fabricado por:

GSK Vaccines S.r.l., Bellaria-Rosia, 53018, Sovicille, Itália

Registrado e Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Ou

MINISTÉRIO DA SAÚDE

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.



L2085_menveo_sol_inj_GDS014

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em xx/xx/xxxx.

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
29/06/2016	2002090/16-2	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2016	1389790/16-0	1528 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	13/06/2016	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML
			24/03/2016	1421731/16-7	1692 – PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	13/06/2016			
13/02/2017	0243846/17-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2017	0243846/17-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2017	III. Dizeres Legais	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML
03/04/2017	05305771/7-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2017	05305771/7-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2017	III. Dizeres Legais	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML
14/09/2018	0898666/18-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	0898666/18-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	5. Advertências e Precauções 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML
03/06/2019	0492519/19-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2019	0492519/19-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2019	I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSES CT 5 FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
15/07/2019	0616581/19-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2018	0150243/18-3	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia	24/06/2019	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSES CT 5 FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML
28/11/2019	3287721198	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/11/2019	3287721198	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/11/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSES CT 5 FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML
09/06/2020	1829066/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2020	NA	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2020	I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - Apresentações	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSES CT 5 FA VD TRANS + 5-5-5

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
									MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML
03/03/2021	0840138/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula do profissional 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS Bula do paciente DIZERES LEGAIS	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSES CT 5 FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML
21/07/2023	0759976/23-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2021	5046275/21-0	11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	17/10/2022	Bula do profissional 1. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO – Apresentações e Composição 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS Bula do paciente 1. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO – Apresentações e Composição 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 0,5 ML SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 0,5 ML
			08/02/2023	0128831/23-8	11981 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Menor (*)	08/02/2023			

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
27/10/2023	1191757/23-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula do profissional I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO – Apresentação 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS Bula do paciente I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO – Apresentação 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSES CT 5 FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 0,5 ML SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 0,5 ML
24/04/2024	Gerado após submissão	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula do profissional 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do paciente 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 0,5 ML SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 0,5 ML
24/04/2024	Gerado após submissão	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/07/2023	0747515/23-2	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado – Moderada	25/03/2024	Bula do profissional 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do paciente 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSES CT 5 FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		

Menveo[®]

GlaxoSmithKline Brasil Ltda

Pó liofilizado para Solução injetável + Diluente 10 mcg + 5 mcg +
5 mcg + 5 mcg/0,5mL



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Menveo®

vacina meningocócica ACWY (conjugada)

APRESENTAÇÃO

A vacina **Menveo®** é apresentada sob a forma de pó liofilizado e diluente para solução injetável e está disponível em embalagens com:

- 01 ou 05 frascos-ampola (vidro tipo I): oligossacarídeos conjugados do meningococo do sorogrupo A, sob a forma de pó liofilizado.
- 01 ou 05 frascos-ampola (vidro tipo I): oligossacarídeos conjugados dos meningococos dos sorogrupos C, W-135 e Y, na forma líquida.

SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 MESES

COMPOSIÇÃO

Uma dose de 0,5 mL da vacina reconstituída contém:

Oligossacarídeo meningocócico A.....	10 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	16,7 a 33,3 mcg
Oligossacarídeo meningocócico C.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	7,1 a 12,5 mcg
Oligossacarídeo meningocócico W-135.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3,3 a 8,3mcg
Oligossacarídeo meningocócico Y.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	5,6 a 10 mcg

Excipientes: fosfato de potássio di-hidrogenado, sacarose, cloreto de sódio, fosfato de sódio di-hidrogenado mono-hidratado, fosfato dissódico hidrogenado di-hidratado e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina **Menveo®** é indicada para imunização ativa de crianças (a partir de 2 meses de idade), adolescentes e adultos com risco de exposição à *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, W-135 e Y, para prevenção da doença meningocócica invasiva. A utilização dessa vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

IMUNOGENICIDADE

A eficácia de **Menveo®** foi inferida a partir da medida da produção de anticorpos anticapsulares sorogrupo específicos com base na atividade bactericida. O poder bactericida do soro (SBA) foi medido utilizando soro humano como fonte exógena de complemento (hSBA). O hSBA foi o correlato original de proteção contra doença meningocócica.

A imunogenicidade foi avaliada em ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, controlados ativamente, que incluíram indivíduos com idades entre 2 meses e 65 anos de idade.

Resposta imunológica após uma série de 4 doses em lactentes (de 2 a 16 meses de idade)

O desfecho pré-especificado para a imunogenicidade da vacina **Menveo®** em crianças que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade foi a proporção de indivíduos que alcançaram um título de hSBA $\geq 1:8$, com o limite inferior do IC de 95% bilateral para a estimativa de ponto ser $\geq 80\%$ dos vacinados para o sorogrupo A, e $\geq 85\%$ dos vacinados para os sorogrupos C, W-135 e Y, um mês após a última dose. A imunogenicidade da vacina **Menveo®** em lactentes foi avaliada em dois estudos pivotais, randomizados, controlados, multicêntricos, que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade e indivíduos que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 16 meses de idade.

Em dois ensaios pivotais principais foram cumpridos os critérios pré-especificados de imunogenicidade para todos os quatro sorogrupos A, C, W-135 e Y, 1 mês após completar a série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses (Tabela 1).

Tabela 1: Resposta de anticorpo bactericida após a administração de Menveo® na rotina de vacinação pediátrica aos 2, 4, 6 e 12 ou 16 meses de idade

Sorogrupo		2, 4, 6 e 12 meses de idade				2, 4, 6 e 16 meses de idade	
		Estudo V59P14 – indivíduos nos Estados Unidos		Estudo V59_33		Estudo V59P14 – indivíduos na América Latina	
		Após 3ª dose	Após 4ª dose	Após 3ª dose	Após 4ª dose	Após 3ª dose	Após 4ª dose
A		N = 212	N = 84	N=202	N=168	N=268	N=120
	% $\geq 1:8$	67	94	76	89	89	95
	IC de 95%	(61, 74)	(87*, 98)	(69, 81)	(83*, 93)	(85, 93)	(89, 98)
	GMT	13	77	21	54	43	146
C		N = 204	N = 86	N=199	N=156	N=272	N=122
	% $\geq 1:8$	97	98	94	95	97	98
	IC de 95%	(93, 99)	(92*, 100)	(90, 97)	(90*, 98)	(94, 99)	(94, 100)
	GMT	108	227	74	135	150	283
	IC de 95%	(92, 127)	(155, 332)	(62, 87)	(107, 171)	(127, 177)	(225, 355)

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

		N = 197	N = 85	N=194	N=153	N=264	N=112
W-135	% ≥ 1:8	96	100	98	97	98	100
	IC de 95%	(93, 99)	(96*, 100)	(95, 99)	(93*, 99)	(96,100)	(97, 100)
	GMT	100	416	79	215	182	727
	IC de 95%	(86, 116)	(288, 602)	(67, 92)	(167, 227)	(159, 208)	(586, 903)
Y		N = 182	N = 84	N=188	N=153	N=263	N=109
	% ≥ 1:8	96	100	94	96	98	99
	IC de 95%	(92, 98)	(96*, 100)	(89, 97)	(92*, 99)	(96, 99)	(95, 100)
	GMT	73	95	51	185	125	590
	IC de 95%	(62, 86)	(269, 580)	(43, 61)	(148, 233)	(107, 146)	(463, 751)

* Os critérios pré-especificados para adequação da resposta imune encontrados foram (Estudo V59P14, coorte dos Estados Unidos: limite inferior (LI) do IC de 95%) ≥ 80% para o sorogrupo A e, ≥ 85% para os sorogrupos C, W-135, e Y; Estudo V59_33: LI do IC de 95% ≥ 80% para o sorogrupo A e ≥ 85% para os sorogrupos C, W e Y.

Teste Soro Bactericida utilizando complemento humano como fonte exógena (hSBA).

% ≥ 1:8 = proporção de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 contra um determinado sorogrupo; IC = intervalo de confiança; GMT = título geométrico médio de anticorpos; N = número de lactentes elegíveis para inclusão na análise por protocolo de imunogenicidade, os quais obtiveram resultados sorológicos avaliados e disponíveis após a 3ª e 4ª doses.

Em um estudo separado conduzido no Canadá com 90 crianças que receberam a vacina **Menveo**® concomitantemente com o toxoide diftérico, pertussis (acelular), toxoide tetânico, pólio inativado tipos 1, 2 e 3, *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), e vacina pneumocócica heptavalente (conjugada), a porcentagem de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 foi de 49% para o sorogrupo A, 89% para o sorogrupo C, 92% para o sorogrupo W-135 e 86% para o sorogrupo Y, 1 mês após a segunda dose da série de imunização em lactentes (doses administradas aos 2 e 4 meses de idade).

Resposta imunológica seguindo o esquema de 3 doses em crianças (2 a 12 meses de idade)

No estudo V59_36, crianças com 2 meses de idade no momento da inclusão receberam 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade ou 3 doses aos 2, 4 e 12 meses de idade. Um mês após a segunda dose (5 meses de idade), foram vistos aumentos substanciais nas respostas imunes a todos os 4 sorogrupos. A série de 3 doses mostrou ser não inferior à série de 4 doses para os sorogrupos C, W-135 e Y no 1º mês após a dose aos 12 meses de idade.

Os GMT de hSBA aos 13 meses também foram similares entre os grupos de 3 doses e 4 doses para os sorogrupos C, W-135 e Y (Tabela 2). A não inferioridade do sorogrupo A não foi avaliada.

Tabela 2: Respostas de anticorpos bactericidas seguindo esquema de 3 doses (2, 4 e 12 meses) e 4 doses de Menveo® em crianças com vacinas pediátricas de rotina

Sorogrupo	Porcentagem de indivíduos com hSBA ≥ 1:8				hSBA GMTs			
	Menveo® 3 doses		Menveo® 4 doses		Menveo® 3 doses		Menveo® 4 doses	
	5 meses	13 meses	7 meses	13 meses	5 meses	13 meses	7 meses	13 meses
A	N=157	N=146	N=157	N=141	N=157	N=146	N=157	N=141
	43	88	84	96	7.09	59	28	94
	(35, 51)	(82, 93)	(77, 89)	(91, 98)	(5,62, 8,94)	(45, 77)	(23, 35)	(76, 117)
C	N=170	N=160	N=176	N=152	N=170	N=160	N=176	N=152
	86	95*	95	99	50	124	86	160
	(80, 91)	(90, 98)	(91, 98)	(95, 100)	(39, 64)	(99, 156)	(70, 104)	(130, 198)
W-135	N=162	N=153	N=162	N=138	N=162	N=153	N=162	N=138
	86	99*	99	99	55	248	90	244
	(80, 91)	(96, 100)	(96, 100)	(96, 100)	(42, 71)	(202, 303)	(77, 104)	(195, 305)
Y	N=152	N=154	N=163	N=146	N=152	N=154	N=163	N=146
	67	100*	94	99	20	212	52	254
	(59, 75)	(98, 100)	(90, 97)	(96, 100)	(15, 26)	(175, 258)	(43, 64)	(203, 318)

* Critério de não-inferioridade alcançado (limite inferior do IC de 95% > - 10% para os diferentes grupos da vacina (série de 3 doses menos série de 4 doses).

No estudo V59P14, crianças com 2 meses de idade no momento da inclusão receberam 3 doses aos 2, 6 e 12 meses de idade ou 4 doses aos 2, 4, 6 e 18 meses de idade e foram avaliadas para resposta imune aos 7 meses de idade. Entre os 284 lactentes que receberam doses aos 2 e 6 meses, 74%, 94%, 99%, 97% apresentaram hSBA ≥ 1:8 contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente, em comparação com 89%, 97%, 98% e 98% dos 277 lactentes que receberam doses aos 2, 4 e 6 meses. Os critérios de não inferioridade pré-especificados para os sorogrupos C, W-135 e Y foram alcançados.

Resposta imunológica seguindo esquema de 2 doses em crianças de 6 meses a 23 meses de idade

A imunogenicidade da vacina **Menveo**® foi avaliada em crianças, que não receberam as 4 doses da série, mas receberam duas doses da série. Entre os 386 indivíduos incluídos na análise por protocolo, após administração da vacina **Menveo**® aos 7-9 meses e aos 12 meses, as proporções de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 para os sorogrupos A, C, W-135 e Y foram respectivamente: 88% (84-91), 100% (98-100), 98% (96-100) e 96% (93-99).

Uma segunda dose da série foi também examinada em um estudo com crianças latino-americanas que receberam a vacina **Menveo**® aos 12 e 16 meses de idade. Dentre os 106 indivíduos incluídos na análise por protocolo, as proporções de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 para os sorogrupos A, C, W-135 e Y foram, respectivamente, de 97% (92-99), 100% (96-100), 100% (96-100) e 100% (96-100).

Em um estudo de fase 3, randomizado controlado, aproximadamente 600 lactentes saudáveis e crianças na Alemanha e na Austrália foram randomizados em três grupos: aqueles que receberam duas doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) aos 6 e 12 meses de idade ou dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) aos 12 meses de idade, ou dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) aos 12 meses de idade. A não-inferioridade de 1 dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) versus uma dose da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada), em termos de percentagem de indivíduos com títulos de hSBA ≥ 1:8 para o sorogrupo C, não foi alcançada; entretanto, a resposta imune para o sorogrupo C foi robusta (83% versus 92%) após uma dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada). Uma análise *ad hoc*, levando em consideração os títulos de pré-vacinação

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

também foi realizada, onde foi demonstrado que a resposta sérica, após dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) foi comparável à dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) em crianças de 12 meses de idade. Além disso, o esquema recomendado de duas doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) induziu respostas imunes mais elevadas do que a dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) ou da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) aos 12 meses de idade.

Persistência da resposta imune aos 40 e 60 meses de idade após série de vacinação primária de 4 doses ou 2 doses em lactentes e crianças (2 meses a 23 meses de idade)

A persistência de anticorpos aos 40 e 60 meses de idade após a vacinação primária quer com quatro doses no primeiro ano de vida ou duas doses no segundo ano de vida foi avaliada no estudo de extensão V59P14E1. Um nível substancial de persistência de anticorpos contra os sorogrupos W e Y foi observado, com as percentagens de indivíduos com títulos de hSBA $\geq 1:8$ depois de uma série primária de quatro doses para lactentes ou de duas doses no segundo ano de vida, maior do que o controle *naïve* (sem exposição prévia) em ambos os momentos. GMTs de hSBA também foram elevados em ambos os grupos de indivíduos vacinados, em comparação com controles *naïve* em ambos os momentos. Para os sorogrupos A e C, os níveis de anticorpos foram mais elevados do que os dos controles *naïve* para os indivíduos que tinham recebido duas doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no segundo ano de vida no estudo principal tanto aos 40 quanto aos 60 meses de idade. Entre os indivíduos que receberam a série de imunização de 4 doses para lactentes no estudo principal, os títulos de anticorpos aos 40 meses de idade foram maiores do que os dos controles *naïve*, mas mais baixos do que os de indivíduos que receberam duas doses no segundo ano de vida. No entanto, aos 60 meses de idade, os níveis de anticorpos contra os sorogrupos A e C foram, em geral, ligeiramente maiores do que os dos controles *naïve* para os que receberam quatro doses primárias da vacina meningocócica ACWY (conjugada) (Tabela 3).

Não há dados sobre persistência de anticorpos a longo prazo depois de uma série de três doses e há dados muito limitados após uma única dose administrada em crianças de 2 a 23 meses de idade.

Tabela 3: Persistência da resposta imune aos 40 e 60 meses de idade após a série de vacinação primária com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) em lactentes e crianças (2 a 23 meses de idade)

Vacinação primária de 2 a 23 meses de idade								
Tempo de persistência	Série de 4 doses (2, 4, 6 e 12/13 meses de idade)				Série de 2 doses (12/13 e 15)			
	40 meses		60 meses		40 meses		60 meses	
Sorogrupo	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)
A	N=121	N=121	N=122	N=122	N=48	N=48	N=48	N=48
	9 (5, 16)	2,44 (1,95, 3,07)	6 (2, 11)	2,22 (1,82, 2,71)	31 (19, 46)	4,19 (3,04, 5,78)	25 (14, 40)	3,53 (3,65, 477)
C	N=121	N=121	N=122	N=122	N=47	N=47	N=48	N=48
	29 (31, 38)	5,55 (4,09, 7,55)	26 (19, 35)	5,23 (3,95, 6,93)	55 (40, 70)	12 (7,43, 20)	54 (39, 69)	13 (8,34, 21)
W-135	N=118	N=118	N=120	N=120	N=46	N=46	N=47	N=47
	74 (65, 81)	23 (17 - 31)	69 (59, 77)	17 (13, 22)	85 (71, 94)	40 (25, 63)	81 (67, 91)	24 (15, 37)
Y	N=119	N=119	N=121	N=121	N=47	N=47	N=48	N=48
	63 (54, 72)	15 (11, 21)	56 (47, 65)	11 (8,39, 15)	79 (64, 89)	28 (17, 45)	73 (58, 85)	16 (10, 25)

Imunogenicidade em crianças (2 a 10 anos de idade)

No estudo pivotal V59P20, a imunogenicidade da vacina **Menveo**[®] foi comparada à da vacina meningocócica A, C, W-135 e Y conjugada com toxoide diftérico (MenACWY-D); 1170 crianças foram vacinadas com a vacina **Menveo**[®] e 1161 receberam a vacina comparadora nas populações por protocolo. Nos dois estudos de suporte, V59P8 e V59P10, a imunogenicidade da vacina **Menveo**[®] foi comparada à da vacina meningocócica ACWY polissacarídica (MenACWY-PS).

No estudo pivotal, randomizado, observador cego, V59P20, onde os participantes foram divididos por idade (2-5 anos e 6-10 anos de idade), a imunogenicidade de uma única dose da vacina **Menveo**[®] um mês após a vacinação foi comparada à dose da vacina MenACWY-D. Em ambos os grupos etários, a não inferioridade da vacina **Menveo**[®] em relação à vacina MenACWY-D, para a proporção de indivíduos com sororesposta e percentual de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$, foi demonstrada para os sorogrupos C, W-135 e Y, mas não para o sorogrupo A. Para ambos os grupos etários (2-5 anos e 6-10 anos de idade), a resposta imune conforme mensurada pelo hSBA GMTs foi não inferior para todos os sorogrupos (Tabela 4). Além disso, a porcentagem de indivíduos com resposta sorológica, a porcentagem de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$, e os níveis de GMT foram estatisticamente mais elevados entre os receptores de **Menveo**[®] para os sorogrupos W-135 e Y. Os níveis de GMT também foram estatisticamente mais elevados entre os receptores de Menveo para o sorogrupo C.

Tabela 4: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas séricos para Menveo[®] e para a vacina MenACWY-D um mês após a vacinação de indivíduos de 2 a 10 anos de idade

Desfecho do Sorogrupo	2-5 anos de idade			6-10 anos de idade			2-10 anos de idade		
	Menveo [®] (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo [®] - MenACWY-D) ou razão de GMT (Menveo [®] /MenACWY-D)	Menveo [®] (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo [®] - MenACWY-D) ou razão de GMT (Menveo [®] /MenACWY-D)	Menveo [®] (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo [®] - MenACWY-D) ou razão de GMT (Menveo [®] /MenACWY-D)

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

			D) (IC de 95%)			(IC de 95%)			D) (IC de 95%)
A	N=606	N=611		N=551	N=541		N=1157	N=1152	
% Sororesposta [‡]	72 (68, 75)	77 (73, 80)	-5 (-10,0, -0.3)	77 (73, 80)	83 (79, 86)	-6 (-11, -1)	74 (71, 76)	80 (77, 82)	-6* (-9, -2)
% ≥ 1:8	72 (68, 75)	78 (74, 81)	-6 (-11, -1)	77 (74, 81)	83 (80, 86)	-6 (-11, -1)	75 (72, 77)	80 (78, 83)	-6* (-9, -3)
GMT	26 (22, 30)	25 (21, 29)	1,04* (0,86, 1,27)	35 (29, 42)	35 (29, 41)	1,01* (0,83, 1,24)	30 (27, 34)	29 (26, 33)	1,03* (0,89 - 1,18)
C	N=607	N=615		N=554	N=539		N=1161	N=1154	
% Sororesposta [‡]	60 (56, 64)	56 (52, 60)	4 * (-2, 9)	63 (59, 67)	57 (53, 62)	6* (0, 11)	61 (58, 64)	57 (54, 60)	5* [§] (1, 9)
% ≥ 1:8	68 (64, 72)	64 (60, 68)	4* (-1, 10)	77 (73, 80)	74 (70, 77)	3* (-2, 8)	72 (70, 75)	68 (66, 71)	4* (0, 8)
GMT	18 (15, 20)	13 (11, 15)	1,33* [§] (1,11, 1,6)	36 (29, 45)	27 (21, 33)	1,36* [§] (1,06, 1,73)	23 (21, 27)	17 (15, 20)	1,34* [§] (1,15, 1,56)
W-135	N=594	N=605		N=542	N=533		N=1136	N=1138	
% Sororesposta [‡]	72 (68, 75)	58 (54, 62)	14 * [§] (9, 19)	57 (53, 61)	44 (40, 49)	13* [§] (7, 18)	65 (62, 67)	51 (48, 54)	13* [§] (9, 17)
% ≥ 1:8	90 (87, 92)	75 (71, 78)	15* [§] (11, 19)	91 (88, 93)	84 (81, 87)	7* [§] (3, 11)	90 (88, 92)	79 (77, 81)	11* [§] (8, 14)
GMT	43 (38, 50)	21 (19, 25)	2,02* [§] (1,71, 2,39)	61 (52, 72)	35 (30, 42)	1,72* [§] (1,44, 2,06)	49 (44, 54)	26 (23, 29)	1,87* [§] (1,65, 2,12)
Y	N=593	N=600		N=545	N=539		N=1138	N=1139	
% Sororesposta [‡]	66 (62, 70)	45 (41, 49)	21 * [§] (16, 27)	58 (54, 62)	39 (35, 44)	19* [§] (13, 24)	62 (60, 65)	42 (40, 45)	20* [§] (16, 24)
% ≥ 1:8	76 (72, 79)	57 (53, 61)	19* [§] (14, 24)	79 (76, 83)	63 (59, 67)	16* [§] (11, 21)	77 (75, 80)	60 (57, 63)	18* [§] (14, 21)
GMT	24 (20, 28)	10 (8,68, 12)	2,36* [§] (1,95, 2,85)	34 (28, 41)	14 (12, 17)	2,41* [§] (1,95, 2,97)	29 (25, 32)	12 (11, 14)	2,37* [§] (2,06, 2,73)

[‡] A sororesposta foi definida como: a) hSBA ≥1:8 pós-vacinação para indivíduos com um hSBA <1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA ≥ 1:4 pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [Menveo® menos MenACWY-D] e > 0,5 para razão de GMTs [Menveo®/ MenACWY-D]).

§ Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0 % para diferenças entre os grupos de vacina ou > 1.0 para razão de GMTs).

No mesmo estudo, grupos separados de crianças, com idade de 2 a 5 anos (N=297) na população por protocolo foram imunizadas com duas doses da vacina Menveo®, com intervalos de 2 meses. As taxas de sororesposta observadas (com IC de 95%) 1 mês após a segunda dose foram: 91% (87-94), 98% (95-99), 89% (85-92) e 95% (91-97) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente. As proporções de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 (IC de 95%) foram de 91% (88-94), 99% (97-100), 99% (98-100) e 98% (95-99) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente. Os hSBA GMTs (IC de 95%) para este grupo foram de 64 (51-81), 144 (118-177), 132 (111-157) e 102 (82-126) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente.

Em outro estudo randomizado, observador cego (V59P8), crianças norte-americanas foram imunizadas com uma única dose da vacina Menveo® (N=284) ou da vacina MenACWY-PS (N=285). Em crianças com 2 - 10 anos de idade, bem como em cada grupo etário separado (2 - 5 e 6 - 10 anos de idade), a resposta imune medida através da porcentagem de indivíduos com sororesposta, hSBA ≥ 1:8 e GMTs não foi somente não inferior à vacina comparadora MenACWY-PS, mas todas foram estatisticamente maiores que a vacina comparadora para todos os sorogrupos e todas as medições imunes um mês após a vacinação (Tabela 5).

Tabela 5: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas séricos para Menveo® e para a vacina MenACWY-PS, 1 mês e 12 meses após a vacinação dos indivíduos de 2 a 10 anos de idade

Desfecho do Sorogrupo	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo® - MenACWY-PS) ou razão de GMT (Menveo®/ MenACWY-PS) (IC de 95%)	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo® - MenACWY-PS) ou razão de GMT (Menveo®/ MenACWY-PS) (IC de 95%)
	1 mês após vacinação			12 meses após vacinação		
A	N=280	N=281		N=253	N=238	
Sororesposta [‡]	79 (74, 84)	37 (31, 43)	43 * [§] (35, 50)	n/a	n/a	

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

% ≥ 1:8	79 (74, 84)	37 (31, 43)	42 *§ (35, 49)	23 (18, 29)	13 (9, 18)	10 *§ (3, 17)
GMT	36 (30, 44)	6,31 (5,21, 7,64)	5,74 (4,38, 7,53)	3,88 (3,39, 4,44)	3 (2,61, 3,44)	1,29 *§ (1,07, 1,57)
C	N=281	N=283		N=252	N=240	
Sororesponseposta ‡	64 (59, 70)	43 (38, 49)	21 *§ (13, 29)	n/a	n/a	
% ≥ 1:8	73 (68, 78)	54 (48, 60)	19 *§ (11, 27)	53 (47, 59)	44 (38, 51)	9 * (0, 18)
GMT	26 (21, 34)	15 (12, 20)	1,71 *§ (1,22, 2,40)	11 (8,64, 13)	9,02 (7,23, 11)	1,19 * (0,87, 1,62)
W-135	N=279	N=282		N=249	N=237	
Sororesponseposta ‡	67 (61, 72)	31 (26, 37)	35 *§ (28, 43)	n/a	n/a	
% ≥ 1:8	92 (88, 95)	66 (60, 71)	26 *§ (20, 33)	90 (86, 94)	45 (38, 51)	46 *§ (38, 53)
GMT	60 (50, 71)	14 (12, 17)	4,26 *§ (3,35, 5,43)	42 (35, 50)	7,57 (6,33, 9,07)	5,56 *§ (4,32, 7,15)
Y	N=280	N=282		N=250	N=239	
Sororesponseposta ‡	75 (70, 80)	38 (32, 44)	37 *§ (30, 45)	n/a	n/a	
% ≥ 1:8	88 (83, 91)	53 (47, 59)	34 *§ (27, 41)	77 (71, 82)	32 (26, 38)	45 *§ (37, 53)
GMT	54 (44, 66)	11 (9,29, 14)	4,70 *§ (3,49, 6,31)	27 (22, 33)	5,29 (4,34, 6,45)	5,12 *§ (3,88, 6,76)

‡ A sororesponseposta foi definida como: a) hSBA ≥ 1:8 pós-vacinação para indivíduos com hSBA < 1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA ≥ 1:4 pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [Menveo® menos MenACWY-PS] e > 0,5 para razão de GMTs [Menveo®/ MenACWY-PS]).

§ Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0 % para diferenças entre os grupos de vacina ou > 1.0 para razão de GMTs).

n/a = não aplicável

Em um estudo randomizado, observador cego (V59P10) conduzido na Argentina, crianças foram imunizadas com uma única dose da vacina Menveo® (N=949) ou da vacina MenACWY-PS (N=551).

A imunogenicidade foi avaliada em um conjunto de 150 indivíduos em cada grupo da vacina. A resposta imune observada nas crianças de 2 - 10 anos de idade foi muito similar àquela observada no estudo V59P8 apresentado acima: a resposta imune da vacina Menveo® 1 mês após a vacinação, conforme medida pelo percentual de indivíduos com sororesponseposta, hSBA ≥ 1:8 e GMTs foi não inferior à vacina MenACWY-PS.

Persistência da resposta imune e resposta de reforço em crianças (2-10 anos de idade)

A persistência da resposta imune um ano após a vacinação primária com Menveo® foi avaliada no estudo V59P8. Um ano após a vacinação, a resposta imune de Menveo® continuou a ser estatisticamente maior do que a ACWY-PS para os sorogrupos A, W-135 e Y, medido através da porcentagem de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 e GMTs. Menveo® não foi inferior nestes parâmetros para o sorogrupo C (Tabela 5).

A persistência de anticorpos 5 anos após a vacinação primária foi avaliada no estudo de extensão V59P20E1. Houve persistência substancial de anticorpos contra os sorogrupos C, W e Y, sendo que as porcentagens de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 foram 32% e 56% contra o sorogrupo C nos indivíduos com 2 - 5 anos e 6 - 10 anos de idade, respectivamente; 74 % e 80% contra o sorogrupo W e, 48% e 53% contra o sorogrupo Y. GMTs foram respectivamente 6,5 e 12 para o sorogrupo C, 19 e 26 para o sorogrupo W e 8,13 e 10 para o sorogrupo Y. Para o sorogrupo A, 14% e 22% dos indivíduos com 2 - 5 anos e 6 - 10 anos de idade, respectivamente, apresentaram hSBA ≥ 1:8 (GMTs 2,95 e 3,73). Os níveis para todos os sorogrupos foram superiores aos observados em crianças não-vacinadas com vacina meningocócica de idade similar. As crianças também receberam uma dose de reforço de Menveo®, 5 anos após a vacinação primária de dose única. Todos os indivíduos de ambos os grupos etários apresentaram hSBA ≥ 1:8 em diferentes sorogrupos, com títulos de anticorpos muitas vezes superiores aos observados após a vacinação primária (Tabela 6).

Tabela 6: Persistência das respostas imunes 5 anos após a vacinação primária com Menveo® e respostas imunes 1 mês após uma dose de reforço entre indivíduos entre 2 e 5 anos e 6-10 anos no momento da vacinação primária

Sorogrupo	2 - 5 anos de idade				6 - 10 anos de idade			
	Persistência 5 anos		1 mês após reforço		Persistência 5 anos		1 mês após reforço	
	%hSBA ≥ 1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥ 1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥ 1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥ 1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)
A	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	14 (7, 22)	2,95 (2,42, 3,61)	100 (96, 100)	361 (299, 436)	22 (13, 34)	3,73 (2,74, 5,06)	100 (94, 100)	350 (265, 463)
C	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=60	N=60

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

Sorogrupo	2 - 5 anos de idade				6 - 10 anos de idade			
	Persistência 5 anos		1 mês após reforço		Persistência 5 anos		1 mês após reforço	
	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)
	32 (23, 43)	6,5 (4,75, 8,9)	100 (96, 100)	498 (406, 610)	56 (43, 69)	12 (7,72, 19)	100 (94, 100)	712 (490, 1036)
W-135	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	74 (64, 82)	19 (14, 25)	100 (96, 100)	1534 (1255, 1873)	80 (68, 89)	26 (18, 38)	100 (94, 100)	1556 (1083, 2237)
Y	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=59	N=59
	48 (38, 58)	8,13 (6,11, 11)	100 (96, 100)	1693 (1360, 2107)	53 (40, 66)	10 (6,51, 16)	100 (94, 100)	1442 (1050, 1979)

Imunogenicidade em adolescentes

No estudo pivotal (V59P13), adolescentes ou adultos receberam uma dose da vacina **Menveo**[®] (N=2649) ou uma vacina comparadora (MenACWY-D) (N=875). O soro foi coletado antes e 1 mês após a vacinação.

Em outro estudo (V59P6), conduzido em 524 adolescentes, a imunogenicidade da vacina **Menveo**[®] foi comparada à da vacina MenACWY-PS.

Na população com 11-18 anos de idade do estudo pivotal, V59P13, foi demonstrada não inferioridade da vacina **Menveo**[®], em comparação à vacina MenACWY-D para todos os quatro sorogrupos empregando todos os três desfechos (% de sororesposta [desfecho primário], % hSBA $\geq 1:8$ e hSBA GMTs). Todos os desfechos foram avaliados um mês após a vacinação (Tabela 7).

Tabela 7: Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas com Menveo[®] 1 mês após a vacinação de indivíduos de 11 - 18 anos de idade

Sorogrupo	Menveo [®] (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Menveo [®] / MenACWY-D (IC de 95%)	Menveo [®] menos MenACWY-D (IC de 95%)
A	N=1075	N=359		
Sororesposta em % [‡]	75 (72, 77)	66 (61, 71)		8 (3, 14)*§
% $\geq 1:8$	75 (73, 78)	67 (62, 72)	-	8 (3, 14)*§
GMT	29 (24, 35)	18 (14, 23)	1,63 (1,31, 2,02)*§	-
C	N=1396	N=460		
Sororesposta em % [‡]	76 (73, 78)	73 (69, 77)		2 (-2, 7)*
% $\geq 1:8$	85 (83, 87)	85 (81, 88)	-	0 (-4, 4)*
GMT	50 (39, 65)	41 (30, 55)	1,22 (0,97, 1,55)*	-
W-135	N=1024	N=288		
Sororesposta em % [‡]	75 (72, 77)	63 (57, 68)		12 (6, 18)*§
% $\geq 1:8$	96 (95, 97)	88 (84, 92)	-	8% (4, 12)*§
GMT	87 (74, 102)	44 (35, 54)	2,00 (1,66, 2,42)*§	-
Y	N=1036	N=294		
Sororesposta em % [‡]	68 (65, 71)	41 (35, 47)		27 (20, 33)*§
% $\geq 1:8$	88 (85, 90)	69 (63, 74)	-	19 (14, 25)*§
GMT	51 (42, 61)	18 (14, 23)	2,82 (2,26, 3,52)*§	-

[‡] A sororesposta foi definida como: indivíduos com um hSBA $< 1:4$ pré-vacinação, um hSBA $\geq 1:8$ pós-vacinação e, nos indivíduos com um hSBA $\geq 1:4$ pré-vacinação, um título pós-vacinação pelo menos 4 vezes maior do que o do período basal.

* Foi atendido o critério de não inferioridade para o desfecho primário (o limite inferior do IC de 95% bilateral $> -10\%$ para diferenças entre os grupos de vacina, [**Menveo**[®] menos MenACWY-D] e $> 0,5$ para a razão de GMTs [**Menveo**[®]/MenACWY-D]).

§ Diferença estatisticamente significativa (limite inferior do IC de 95% bilateral $> 0\%$ para diferenças entre os grupos de vacina, ou $> 1,0$ para a razão de GMTs); no entanto, a relevância clínica de respostas imunes mais elevadas pós-vacinação não é conhecida.

A persistência da resposta imune para a vacina **Menveo**[®], 21 meses após a vacinação entre o grupo de indivíduos com idade de 11 - 18 anos de idade no momento da vacinação é apresentada na Tabela 8.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

Tabela 8: Persistência da resposta imune aproximadamente 21 meses após a vacinação com Menveo® (indivíduos com idade de 11 - 18 anos de idade no momento da vacinação)

Desfecho do Sorogrupo	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Naive‡ (IC de 95%)	Menveo® vs MenACWY-D (IC de 95%)	Menveo® vs Naive (IC de 95%)	MenACWY-D vs Naive (IC de 95%)
A	N=275	N=179	N=97	Valor de P§	Valor de P§	Valor de P§
% ≥ 1:8	36 (30, 42)	23 (17, 30)	5 (2, 12)	0,040*	0,012*	0,012*
GMT	5,29 (4,63, 6,05)	3,5 (2,97, 4,14)	2,36 (1,88, 2,96)	0,012*	0,012*	0,030*
C	N=275	N=179	N=97			
% ≥ 1:8	62 (56, 68)	59 (52, 66)	42 (32, 53)	0,360	0,012*	0,040*
GMT	10 (9,02, 12)	8,96 (7,51, 11)	5,95 (4,68, 7,56)	0,200	0,012*	0,028*
W-135	N=273	N=176	N=97			
% ≥ 1:8	84 (79, 88)	74 (67, 80)	51 (40, 61)	0,036*	0,012*	0,012*
GMT	18 (15, 20)	14 (12, 17)	7,80 (6,11, 9,97)	0,154	0,012*	0,012*
Y	N=273	N=176	N=97			
% ≥ 1:8	67 (61, 72)	54 (47, 62)	40 (30, 51)	0,040*	0,012*	0,046*
GMT	12 (10, 14)	7,85 (6,54, 9,43)	5,14 (4,01, 6,60)	0,012*	0,012*	0,028*

‡ Indivíduos com idades combinadas previamente não imunizados com a vacina meningocócica.

§ Ajustado para comparações múltiplas utilizando o método step-down Bonferroni (Holm).

* Valor de P < 0,05.

No subgrupo de indivíduos com idade de 11-18 anos e que eram soronegativos no início do estudo (hSBA < 1:4), a proporção de indivíduos que atingiram um hSBA ≥ 1:8 após uma dose de Menveo foi a seguinte: sorogrupo A 75% (780 /1039); sorogrupo C 80% (735/923); sorogrupo W-135 94% (570/609); sorogrupo Y 81% (510/630).

No estudo de não inferioridade, V59P6, a imunogenicidade foi avaliada entre adolescentes na faixa etária de 11-17 anos randomizados para receber a vacina **Menveo®** ou a vacina meningocócica ACWY polissacarídica (MenACWY-PS). A vacina **Menveo®** demonstrou ser não inferior à vacina MenACWY-PS para todos os quatro sorogrupos (A, C, W e Y) de acordo com a sororesposta, as proporções atingindo hSBA ≥ 1:8 e GMTs (Tabela 9).

Tabela 9: Imunogenicidade de uma dose de Menveo® ou da vacina MenACWY-PS em adolescentes, medidas 1 mês após a vacinação

Sorogrupo	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Menveo® menos MenACWY-PS + (IC de 95%)	Menveo® / MenACWY-PS† (IC de 95%)
A	N=148	N=179		
Sororesposta em %‡	80 (73, 86)	41 (34, 49)	39*§ (29, 48)	-
% ≥ 1:8	81 (74, 87)	41 (34, 49)	40*§ (30, 49)	-
GMT	34 (26, 44)	6,97 (5,51, 8,82)	-	4,87*§ (3,41, 6,95)
C	N=148	N=177		
Sororesposta em %‡	76 (68, 82)	54 (47, 62)	21 *§ (11, 31)	-
% ≥ 1:8	83 (76, 89)	63 (56, 70)	20 *§ (10, 29)	-
GMT	58 (39, 85)	30 (21, 43)	-	1,9 *§ (1,13, 3,19)
W-135	N=146	N=173		
Sororesposta em %‡	84 (77, 90)	71 (63, 77)	14 *§ (5, 23)	-
% ≥ 1:8	90 (84, 95)	86 (80, 91)	4%* (-3, 11)	-
GMT	49 (39, 62)	30 (24, 37)	-	1,65 *§ (1,22, 2,24)
Y	N=147	N=177		
Sororesposta em %‡	86 (79, 91)	66 (59, 73)	20 *§ (11, 28)	-
% ≥ 1:8	95 (90, 98)	81 (74, 86)	14 *§ (7, 21)	-

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

Sorogrupo	Menveo [®] (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Menveo [®] menos MenACWY-PS ⁺ (IC de 95%)	Menveo [®] / MenACWY-PS [†] (IC de 95%)
GMT	100 (74, 134)	34 (26, 45)	-	2,91 *§ (1,99, 4,27)

† A sororesposta foi definida como: a) hSBA $\geq$ 1:8 pós-vacinação para indivíduos com hSBA < 1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA $\geq$ 1:4 pré-vacinação.

+ Diferenças nas proporções para **Menveo**[®] menos MenACWY-PS.

† Razão de GMTs entre **Menveo**[®] e MenACWY-PS.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [**Menveo**[®] menos MenACWY-PS], > 0,5 para proporções de GMTs [**Menveo**[®] menos MenACWY-PS]).

§ Diferença estatisticamente significativa (limite inferior do IC de 95% bilateral > 0% para diferenças entre os grupos de vacina, ou >1,0 para a razão de GMTs); no entanto, a relevância clínica de respostas imunes mais elevadas pós-vacinação não é conhecida.

Persistência da resposta imune e da resposta ao reforço em adolescentes

No estudo V59P13E1, a persistência da resposta imune contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y foi avaliada aos 21 meses, 3 anos e 5 anos após a vacinação primária entre os indivíduos de 11 a 18 anos no momento da vacinação.

As porcentagens de indivíduos com hSBA $\geq$ 1:8 permaneceram constantes contra os sorogrupos C, W e Y de 21 meses a 5 anos após a vacinação no grupo **Menveo**[®] e diminuíram ligeiramente ao longo do tempo contra o sorogrupo A (Tabela 10). Cinco anos após a vacinação primária, houve porcentagens significativamente maiores de indivíduos com hSBA $\geq$ 1:8 no grupo **Menveo**[®] do que nos indivíduos de controle não vacinados contra todos os quatro sorogrupos.

Tabela 10: Persistência de respostas imunes aproximadamente 21 meses, 3 anos e 5 anos após a vacinação com Menveo[®] (os indivíduos tinham entre 11 e 18 anos no momento da vacinação)

Sorogrupo	Tempo	Porcentagens de indivíduos com hSBA $\geq$ 1:8			hSBA GMTs		
		Menveo [®] (IC de 95%)	ACWY-D (IC de 95%)	P valor Menveo [®] vs ACWY-D	Menveo [®] (IC de 95%)	ACWY-D (IC de 95%)	P valor Menveo [®] vs ACWY-D
A		N=100	N=60		N=100	N=60	
	21 meses	45 (35, 55)	27 (16, 40)	0,021	6,57 (4,77, 9,05)	4,10 (2,82-5,97)	0,035
	3 anos	38 (28, 48)	18 (10, 30)	0,009	5,63 (3,97, 7,99)	3,67 (2,44, 5,53)	0,078
	5 anos	35 (26, 45)	37 (25, 50)	0,83	4,43 (3,13, 6,26)	4,89 (3,26, 7,33)	0,68
C		N=100	N=59		N=100	N=59	
	21 meses	61 (51, 71)	63 (49, 75)	0,83	11 (8,12, 15)	7,64 (5,4, 11)	0,085
	3 anos	68 (58, 77)	68 (54, 79)	0,98	16 (11, 25)	18 (11, 29)	0,81
	5 anos	64 (54, 73)	63 (49, 75)	0,87	14 (8,83, 24)	20 (11, 36)	0,34
W-135		N=99	N=57		N=99	N=57	
	21 meses	86 (77, 92)	60 (46, 72)	<0,001	18 (14, 25)	9,3 (6,57, 13)	<0,001
	3 anos	85 (76, 91)	65 (51, 77)	0,004	31 (21, 46)	17 (11, 28)	0,041
	5 anos	85 (76, 91)	70 (57, 82)	0,029	32 (21, 47)	19 (12, 31)	0,074
Y		N=100	N=60		N=100	N=60	
	21 meses	71 (61, 80)	53 (40, 66)	0,024	14 (10, 19)	6,77 (4,73, 9,69)	<0,001
	3 anos	69 (59, 78)	55 (42, 68)	0,075	14 (9,68, 20)	7,11 (4,65, 11)	0,008
	5 anos	67 (57, 76)	55 (42, 68)	0,13	13 (8,8, 20)	8,02 (4,94, 13)	0,078

Uma dose de reforço de **Menveo**[®] foi administrada 3 anos após a vacinação primária com **Menveo**[®] ou ACWY-D. Ambos os grupos mostraram uma resposta robusta à dose de reforço de **Menveo**[®] um mês após a vacinação (100% dos indivíduos apresentaram hSBA $\geq$ 1:8 para os sorogrupos) e esta resposta foi largamente persistente durante 2 anos após a dose de reforço para os sorogrupos C, W e Y (com 87% a 100% dos indivíduos com hSBA $\geq$ 1:8 para os sorogrupos). Observou-se um pequeno declínio nas porcentagens de indivíduos com hSBA $\geq$ 1:8 contra o sorogrupo A, embora as porcentagens tenham permanecido altas (77% a 79%).

As GMT diminuíram ao longo do tempo como esperado, mas permaneceram entre 2 e 8 vezes mais altas do que os valores pré-reforço (Tabela 10).

No estudo V59P6E1, um ano após a vacinação, a porcentagem de indivíduos imunizados com **Menveo**[®] com hSBA $\geq$ 1:8 manteve-se significativamente maior em comparação aos imunizados com ACWY-PS para os sorogrupos C, W-135 e Y, e similar entre os dois grupos de estudo para o sorogrupo A. hSBA GMTs para os sorogrupos W-135 e Y foi maior entre os imunizados com **Menveo**[®]. Cinco anos após a vacinação, a porcentagem de indivíduos imunizados com

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

Menveo® com hSBA $\geq 1:8$ manteve-se significativamente maior em comparação com os imunizados com ACWY-PS para os sorogrupos C e Y. Foram observados maiores GMT hSBA para os sorogrupos W-135 e Y (Tabela 11).

Tabela 11: Persistência da resposta imune aproximadamente 12 meses e 5 anos após a vacinação com Menveo® e ACWY-PS (os indivíduos tinham entre 11 e 18 anos no momento da vacinação)

Sorogrupo	Tempo	Porcentagem de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$			hSBA GMTs		
		Menveo®	ACWY-PS	P valor Menveo® vs ACWY-PS	Menveo®	ACWY-PS	P valor Menveo® vs ACWY-PS
A		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	41% (27, 56)	43% (28, 59)	0,73	5,19 (3,34, 8,09)	6,19 (3,96, 9,66)	0.54
	5 anos	30% (18, 45)	44% (30, 59)	0,15	5,38 (3,29, 8,78)	7,75 (4,83, 12)	0.24
C		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	82% (68, 91)	52% (37, 68)	<0,001	29 (15, 57)	17 (8,55, 33)	0.22
	5 anos	76% (62, 87)	62% (47, 75)	0,042	21 (12, 37)	20 (12, 35)	0.92
W-135		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	92% (80, 98)	52% (37, 68)	<0,001	41 (26, 64)	10 (6,41, 16)	<0.001
	5 anos	72% (58, 84)	56% (41, 70)	0,093	30 (18, 52)	13 (7,65, 22)	0.012
Y		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	78% (63, 88)	50% (35, 65)	0,001	34 (20, 57)	9,28 (5,5, 16)	<0.001
	5 anos	76% (62, 87)	50% (36, 64)	0,002	30 (18, 49)	8,25 (5,03, 14)	<0.001

Uma dose de reforço de **Menveo®** foi administrada 5 anos após a vacinação primária com **Menveo®** ou ACWY-PS. 7 dias após a dose de reforço 98% - 100% dos indivíduos que receberam previamente **Menveo®** e 73% - 84% dos indivíduos que receberam previamente ACWY-PS atingiram hSBA $\geq 1:8$ contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y. Um mês após a vacinação, as porcentagens de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ foram 98% - 100% e 84% - 96%, respectivamente. Um aumento significativo nos hSBA GMTs contra os quatro sorogrupos também foi observado aos 7 e 28 dias após a dose de reforço (Tabela 12).

Tabela 12: Resposta ao reforço: respostas de anticorpos bactericidas ao reforço de Menveo® administrado aos 3 ou 5 anos após a vacinação primária com Menveo® ou ACWY-D ou ACWY-PS em indivíduos de 11 a 17 anos.

Sorogrupo	Tempo	Porcentagem de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$				hSBA GMTs			
		V59P13E1 (3 anos após a vacinação)		V59P6E1 (5 anos após a vacinação)		V59P13E1 (3 anos após a vacinação)		V59P6E1 (5 anos após a vacinação)	
		Menveo®	ACWY-D	Menveo®	ACWY-PS	Menveo®	ACWY-D	Menveo®	ACWY-PS
A		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pré-reforço	21% (10, 37)	20% (8, 39)	29% (17, 43)	43% (29, 58)	2,69 (1,68, 4,31)	2,81 (1,68, 4,69)	5,16 (3,46, 7,7)	7,31 (4,94, 11)
	7 dias	-	-	100% (93, 100)	73% (59, 85)	-	-	1059 (585, 1917)	45 (25, 80)
	28 dias	100% (92, 100)	100% (88, 100)	98% (89, 100)	94% (83, 99)	326 (215, 494)	390 (248, 614)	819 (514, 1305)	147 (94, 232)
	2 anos	79% (63, 90)	77% (58, 90)	-	-	22 (12, 41)	20 (10, 39)	-	-
C		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pré-reforço	55% (39, 70)	60% (41, 77)	78% (63, 88)	61% (46, 75)	16 (8,66, 31)	15 (7,46, 30)	20 (13, 33)	19 (12, 31)
	7 dias	-	-	100% (93, 100)	78% (63, 88)	-	-	1603 (893, 2877)	36 (20, 64)
	28 dias	100% (92, 100)	100% (88, 100)	100% (93, 100)	84% (70, 93)	597 (352, 1014)	477 (268, 849)	1217 (717, 2066)	51 (30, 86)
	2 anos	95% (84, 99)	87% (69, 96)	-	-	124 (62-250)	61 (29-132)	-	-
W-135		N=41	N=29	N=49	N=49	N=41	N=29	N=49	N=49

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

	Pré-reforço	88% (74, 96)	83% (64, 94)	73% (59, 85)	55% (40, 69)	37 (21, 65)	21 (11, 38)	29 (17, 49)	12 (7,02, 19)
	7 dias	-	-	100% (93, 100)	84% (70, 93)	-	-	1685 (1042, 2725)	34 (21, 54)
	28 dias	100% (91, 100)	100% (88, 100)	100% (93, 100)	92% (80, 98)	673 (398, 1137)	1111 (631, 1956)	1644 (1090, 2481)	47 (32, 71)
	2 anos	100% (91, 100)	97% (82, 100)	-	-	93 (58, 148)	110 (67, 183)	-	-
Y		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pré-reforço	74% (58, 86)	53% (34, 72)	78% (63, 88)	51% (36, 66)	14 (8,15, 26)	8,9 (4,76, 17)	28 (18, 45)	7,8 (4,91, 12)
	7 dias	-	-	98% (89, 100)	76% (61, 87)	-	-	2561 (1526, 4298)	21 (13, 35)
	28 dias	100% (92, 100)	100% (88, 100)	100% (93, 100)	96% (86, 100)	532 (300, 942)	454 (243, 846)	2092 (1340, 3268)	63 (41, 98)
	2 anos	95% (84, 99)	93% (78, 99)	-	-	55 (30, 101)	46 (24, 89)	-	-

Imunogenicidade em adultos (19 a 55 anos de idade)

Na população com 19 a 55 anos de idade do estudo V59P13, foi demonstrada não inferioridade da vacina **Menveo**® em comparação com MenACWY-D para todos os quatro sorogrupos usando todos os três desfechos (sororesposta [desfecho primário], hSBA $\geq 1:8$, e hSBA GMTs). Tanto os GMTs de hSBA, quanto a porcentagem de indivíduos com resposta sorológica hSBA foram estatisticamente maiores para os sorogrupos C, W-135 e Y entre os receptores de Menveo, do que nos receptores de ACWY-D. A porcentagem de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ foi estatisticamente maior para os sorogrupos C e Y entre os receptores de Menveo, em comparação com os grupos correspondentes nos receptores ACWY-D (Tabela 13).

Tabela 13: Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas com Menveo® 1 mês após a vacinação de indivíduos com idade de 19-55 anos

Desfecho do Sorogrupo	Menveo ®	MenACWY-D	Comparação de Menveo ® e MenACWY-D	
	(IC de 95%)	(IC de 95%)	Menveo ® / MenACWY-D (IC de 95%)	Menveo ® menos MenACWY-D (IC de 95%)
A	N=963	N=321		
Sororesposta em % [‡]	67 (64, 70)	68 (63, 73)		-1 (-7, 5)*
% $\geq 1:8$	69 (66, 72)	71 (65, 76)	-	-2 (-7, 4)*
GMT	31 (27, 36)	30 (24, 37)	1,06 (0,82, 1,37)*	-
C	N=902	N=300		
Sororesposta em % [‡]	68 (64, 71)	60 (54, 65)		8 (2, 14) *§
% $\geq 1:8$	80 (77, 83)	74 (69, 79)	-	6 (1, 12) *§
GMT	50 (43, 59)	34 (26, 43)	1,50 (1,14, 1,97) *§	-
W-135	N=484	N=292		
Sororesposta em % [‡]	50 (46, 55)	41 (35, 47)		9 (2, 17) *§
% $\geq 1:8$	94 (91, 96)	90 (86, 93)	-	4 (0, 9)*
GMT	111 (93, 132)	69 (55, 85)	1,61 (1,24, 2,1) *§	-
Y	N=503	N=306		
Sororesposta em % [‡]	56 (51, 60)	40 (34, 46)		16 (9, 23) *§
% $\geq 1:8$	79 (76, 83)	70 (65, 75)	-	9 (3, 15) *§
GMT	44 (37, 52)	21 (17, 26)	2,10 (1,60, 2,75) *§	-

[‡] A sororesposta foi definida como: indivíduos com um hSBA $<1:4$ pré-vacinação, um hSBA $\geq 1:8$ pós-vacinação e, nos indivíduos com um hSBA $\geq 1:4$ pré-vacinação, um título pós-vacinação pelo menos 4 vezes maior do que o do período basal.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral $> -10\%$ para diferenças entre os grupos de vacina [**Menveo**® menos MenACWY-D]), e $> 0,5$ para a razão de GMTs [**Menveo**®/MenACWY-D]).

§ Diferença estatisticamente significativa (limite inferior do IC de 95% bilateral $> 0\%$ para diferenças entre os grupos de vacina, ou $> 1,0$ para a razão de GMTs); no entanto, a relevância clínica de respostas imunes mais elevadas pós-vacinação não é conhecida.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

No subgrupo de indivíduos com idade de 19-55 anos e que eram soronegativos no início do estudo, a proporção de indivíduos que atingiram um hSBA $\geq 1:8$ após uma dose de Menveo foi a seguinte: sorogrupo A 67% (582/875); sorogrupo C 71% (401/563); sorogrupo W-135 82% (131/160); sorogrupo Y 66% (173/263).

O início da resposta imunológica após a vacinação primária com Menveo em indivíduos saudáveis dos 18 aos 22 anos de idade foi avaliado no estudo V59P6E1. Aos 7 dias da vacinação, 64% dos indivíduos atingiram hSBA $\geq 1:8$ contra o sorogrupo A e 88% a 90% dos indivíduos possuíam anticorpos bactericidas contra os sorogrupos C, W-135 e Y. Um mês após a vacinação, 92% até 98% dos indivíduos possuíam hSBA $\geq 1:8$ contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y. Uma resposta imunológica robusta medida pelos GMTs hSBA contra todos os sorogrupos também foi observada aos 7 dias (GMTs 34 a 70) e 28 dias (GMTs 79 a 127) após a vacinação com dose única.

Imunogenicidade em adultos idosos (56 a 65 anos)

A imunogenicidade comparativa da vacina **Menveo**[®] versus a vacina MenACWY-PS foi avaliada em indivíduos com idade de 56-65 anos no estudo V59P17. A proporção de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ foi não inferior à vacina MenACWY-PS para todos os quatro sorogrupos e foi estatisticamente maior para os sorogrupos A e Y em todos os parâmetros de avaliação (sororesposta, hSBA $\geq 1:8$ e GMT). Além disso, foram observadas respostas estatisticamente mais elevadas entre os receptores de Menveo para os GMTs do sorogrupo C (Tabela 14).

Tabela 14: Imunogenicidade de uma dose de Menveo[®] ou da vacina ACWY-PS em adultos com idade entre 56-65 anos, medido 1 mês após a vacinação

Desfecho do Sorogrupo	Menveo [®] (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Menveo [®] /MenACWY-PS (IC de 95%)	Menveo [®] menos MenACWY-PS (IC de 95%)
A	N=83	N=41		
% Sororesposta [‡]	86% (76, 92)	61% (45, 76)	-	25 (9, 41)* [§]
% hSBA $\geq 1:8$	87 (78, 93)	63 (47, 78)	-	23 (8, 40)* [§]
GMT	111 (70, 175)	21 (11, 39)	5.4 (2,47, 12)* [§]	-
C	N=84	N=41		
% Sororesposta [‡]	83% (74, 91)	73% (57, 86)	-	10 (-4, 27)*
% hSBA $\geq 1:8$	90 (82, 96)	83 (68, 93)	-	8 (-4, 23)*
GMT	196 (125, 306)	86 (45, 163)	2.27 (1,05, 4,95)* [§]	-
W-135	N=82	N=39		
% Sororesposta [‡]	61% (50, 72)	54% (37, 70)	-	7 (-11, 26)
% hSBA $\geq 1:8$	94 (86, 98)	95 (83, 99)	-	-1 (-9, 11)*
GMT	164 (112, 240)	132 (76, 229)	1.24 (0,64, 2,42)*	-
Y	N=84	N=41		
% Sororesposta [‡]	77% (67, 86)	54% (37, 69)	-	24 (6, 41)* [§]

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

% hSBA $\geq$ 1:8	88 (79, 94)	68 (52, 82)	-	20 (5, 36)* [§]
GMT	121 (76,193)	28 (15,55)	4.25 (1,89, 9,56)* [§]	-

‡ A sororesposta foi definida como: a) hSBA $\geq$ 1:8 pós-vacinação para indivíduos com um hSBA < 1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA $\geq$ 1:4 pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [Menveo® menos MenACWY-PS] e > 0,5 para razão de GMTs [Menveo®/ MenACWY-PS]).

§ Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0 % para diferenças entre os grupos de vacina ou > 1.0 para razão de GMTs); no entanto, a relevância clínica de respostas imunes mais elevadas pós-vacinação não é conhecida.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia

Grupo farmacoterapêutico: vacinas meningocócicas código ATC: J07AH08

Mecanismo de Ação

A *Neisseria meningitidis* é um diplococo Gram negativo que causa doença invasiva (como meningite e sepse) com risco de morte.

Globalmente, 5 sorogrupos, A, B, C, Y e W-135 causam quase todas as infecções meningocócicas invasivas. A presença de anticorpos bactericidas séricos protege contra a doença meningocócica invasiva. A vacinação com Menveo® leva à produção de anticorpos bactericidas contra os polissacarídeos capsulares dos sorogrupos A, C, Y e W-135.

Toxicologia não clínica

Menveo® foi imunogênica em ratos e coelhos. Em três estudos de toxicidade de dose repetida em coelhos, não houve evidência de toxicidade sistêmica e a vacina foi localmente bem tolerada.

Farmacocinética

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com a vacina Menveo®, pois estes estudos não são exigidos para vacinas.

Dados não clínicos de segurança

Dados não clínicos de segurança não mostram risco especiais para humanos com base nos estudos em animais apropriados para a avaliação de segurança de vacinas.

Em estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, coelhas fêmeas receberam três doses intramusculares de Menveo® antes do acasalamento e duas doses adicionais durante a gestação.

Cada dose administrada às coelhas era equivalente à dose humana e, com base nos pesos corporais, aproximadamente 10 vezes a dose humana. Não houve efeitos teratogênicos e nenhum achado de aumento de perda fetal, mortalidade ou reabsorção, redução no peso corporal de fetos ou outras anormalidades de desenvolvimento na prole.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente da vacina, incluindo o toxoide diftérico (CRM₁₉₇) ou reação com risco de vida após a administração de vacina contendo componentes semelhantes, são contraindicações à aplicação da vacina (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A exemplo do que ocorre com outras vacinas, a administração de Menveo® deve ser adiada em indivíduos que estejam com doença febril aguda. A presença de uma infecção menor não é uma contraindicação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como com qualquer vacina injetável, supervisão e tratamento médico adequado devem estar sempre prontamente disponíveis no caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina.

Assim como em outras vacinas, a vacinação com Menveo® deve ser postergada caso o indivíduo apresente febre aguda severa.

A presença de infecção menor não é uma contraindicação. Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação à vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). É importante que procedimentos estejam disponíveis para evitar lesões devido ao desmaio.

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

Menveo® não protege contra infecções causadas por outros sorogrupos da *Neisseria meningitidis* não presentes na vacina.

Assim como com qualquer vacina, a resposta imunológica protetora não pode ser garantida em todos os indivíduos vacinados (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Efeitos Farmacodinâmicos).

Não existem dados sobre a aplicabilidade da vacina para proteção pós-exposição.

Em indivíduos imunocomprometidos, a vacina pode não produzir uma resposta adequada de anticorpos protetores. Menveo® não foi especificamente estudada em indivíduos imunocomprometidos, incluindo indivíduos infectados com HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), deficiência de complemento e indivíduos com asplenia funcional ou anatômica. Estes indivíduos podem não apresentar uma resposta imune às vacinas meningocócicas conjugadas contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y.

Os indivíduos que recebem tratamento que inibe a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumabe) continuam a ter um risco aumentado de doença invasiva causada pelos grupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*, mesmo após a vacinação com Menveo®.

Devido ao risco de hematoma, a vacina Menveo® não foi avaliada em indivíduos com trombocitopenia, distúrbios que levam a sangramentos ou em uso de anticoagulantes. A relação risco-benefício para indivíduos com risco de hematoma após injeção intramuscular deve ser avaliada por profissionais de saúde.

Os estudos realizados com a vacina Menveo® demonstraram um declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos contra o sorogrupo A, quando usado complemento humano na avaliação (hSBA). A relevância clínica do declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos (hSBA) contra o sorogrupo A não é conhecida. Atualmente, há informações limitadas disponíveis sobre a segurança de uma dose de reforço. No entanto, se um indivíduo estiver sob risco

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

particular de exposição ao meningococo do sorogrupo A e recebeu uma dose da vacina **Menveo**® há cerca de 1 ano antes, a administração de uma dose de reforço deve ser considerada.

No geral, as respostas imunes em crianças vacinadas com apenas duas doses primárias, aos 2 e 4 meses de idade foram menores do que aquelas observadas em lactentes que receberam três doses, aos 2, 4 e 6 meses de idade. A relevância clínica de respostas imunológicas menores observadas se o cronograma recomendado não for concluído não é conhecido. O esquema de quatro doses deve ser considerado para lactentes de 2 a 6 meses de idade, habitantes de áreas endêmicas para o sorogrupo A ou que vão viajar para essas áreas. O esquema de quatro doses também deve ser considerado para lactentes de 2 a 6 meses de idade com condições médicas associadas a um aumento do risco de doença meningocócica invasiva.

Em lactentes de 12 meses de idade, a não-inferioridade da resposta imune contra o meningococo C após dose única de **Menveo**® em comparação com a resposta à dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) não foi alcançada em uma análise primária; entretanto, a resposta imune para o sorogrupo C foi robusta após uma dose de **Menveo**® (83% dos vacinados obtiveram títulos de hSBA $\geq$ 1:8). Além disso, uma análise *post-hoc*, levando também em consideração títulos pré-vacinação, mostrou que as respostas imunes para o meningococo C de ambas as vacinas foram comparáveis.

Gravidez e Amamentação

Gravidez: Categoria B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Os dados clínicos de exposição em gestantes disponíveis são insuficientes.

A segurança de **Menveo**® quando administrada a mulheres grávidas não foi avaliada. Estudos em animais com **Menveo**® não indicaram danos diretos ou indiretos relacionados à fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Menveo® deve ser utilizada durante a gravidez somente quando é claramente necessário, e os possíveis benefícios são maiores que os potenciais riscos para o feto. Embora dados clínicos insuficientes sobre o uso de **Menveo**® durante a amamentação estejam disponíveis, é pouco provável que os anticorpos secretados no leite sejam nocivos quando ingeridos pela criança amamentada.

Portanto, a vacina **Menveo**® pode ser usada durante a amamentação.

Fertilidade

Estudos em animais não indicam efeitos de **Menveo**® sobre a fertilidade feminina. Os efeitos na fertilidade masculina não foram avaliados em estudos com animais.

População Geriátrica

Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56-65 anos.

Impacto sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Menveo® pode ser administrada concomitantemente com a vacina meningocócica B (**Bexsero**™).

Crianças de 2 a 23 meses de idade

Menveo® pode ser administrada concomitantemente com qualquer das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas: difteria, pertussis (acelular), tétano, *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), pólio (inativada), hepatite B (HBV), hepatite A (inativada), vacinas pneumocócicas 7-valente e 13-valente conjugadas (PCV7 e PCV13), rotavírus pentavalente, e sarampo, caxumba, rubéola e varicela (SCRV). Não foi observado aumento na reatogenicidade ou mudança no perfil de segurança das vacinas de rotina em estudos clínicos.

Não foi observada interferência imunológica na administração concomitante com exceção da vacina pneumocócica (sorotipos 6B e 19A) em um estudo, após a 3ª dose, onde as taxas de soroconversão, quando a vacina pneumocócica foi administrada concomitantemente com **Menveo**® ou isoladamente, foram respectivamente de 88% versus 96% (diferença entre os grupos, -8 [-14, -1]). Não foi observada nenhuma interferência imunológica com qualquer sorotipo da vacina pneumocócica após a 4ª dose.

Crianças de 2 a 10 anos de idade

A segurança e imunogenicidade de outras vacinas infantis quando administradas concomitantemente com **Menveo**® não foram avaliadas.

Adolescentes de 11 a 18 anos de idade

Menveo® pode ser administrada concomitantemente com qualquer das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas: tétano, difteria reduzida e pertussis (acelular) (dTpa), e papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante).

Não há evidências de aumento da reatogenicidade, mudança no perfil de segurança ou impacto na resposta dos anticorpos das vacinas seguindo a coadministração em estudos clínicos.

A administração sequencial de **Menveo**® um mês após dTpa resultou em resposta imune menor para o sorogrupo W-135 como mensurado pela porcentagem de indivíduos com sororesposta. A relevância clínica desta observação é desconhecida.

Houve evidência de alguma supressão de resposta imunológica para dois dos três antígenos pertussis. A relevância clínica desta observação é desconhecida. Após a vacinação, mais de 97% dos indivíduos apresentaram títulos de pertussis detectáveis para todos os três antígenos de pertussis.

Adultos

Menveo® pode ser administrada concomitantemente com qualquer das vacinas monovalentes ou combinadas a seguir: hepatite A e B, febre amarela, febre tifoide (polissacarídeo Vi), encefalite japonesa e raiva.

Não foram observadas alterações no perfil de segurança das vacinas coadministradas com **Menveo**® em estudos clínicos e nem demonstradas interferências clínicas relevantes na resposta de anticorpos.

A administração concomitante de **Menveo**® e outras vacinas que não as listadas acima não foi até então estudada.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

Se **Menveo**® for administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, a vacina deve ser sempre administrada em diferentes locais de injeção. Deve ser confirmado se reações adversas podem ser intensificadas por qualquer coadministração. Se um indivíduo imunizado com **Menveo**® está sob tratamento com imunossuppressores, a resposta imunológica pode ser diminuída.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C), distante do compartimento de congelamento. **NÃO CONGELAR**. Manter os frascos-ampola na caixa de modo a proteger da luz. Não utilizar após a data de vencimento constante na embalagem externa.

Menveo® antes da reconstituição, tem validade de 48 meses a partir da data de fabricação, desde que mantida sob refrigeração nas temperaturas recomendadas (sob refrigeração, entre 2°C e 8°C).

Os dois componentes do produto podem ter prazos de validade diferentes. O cartucho (embalagem externa) exibe o prazo de validade mais próximo dentre estas duas datas, devendo o produto ser utilizado antes desta data. O cartucho e todo o seu conteúdo devem ser desprezados quando esta data for atingida.

Características físicas e organolépticas

Menveo® é apresentada sob a forma de um pó liofilizado branco a esbranquiçado contendo oligossacarídeos conjugados do meningococo do sorogrupo A, e uma solução incolor clara contendo oligossacarídeos conjugados dos meningococos dos sorogrupos C, W-135 e Y que, quando reconstituídos, formam um líquido claro, incolor a amarelo claro, livre de partículas visíveis.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto da vacina.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vacinação primária (ver Efeitos Farmacodinâmicos em Resultados de Eficácia)

Crianças de 2 a 23 meses de idade			Crianças de 2 a 10 anos de idade	Adolescentes (a partir dos 11 anos de idade) e adultos
Crianças iniciando a vacinação dos 2 aos 6 meses de idade		Crianças não vacinadas com 7 a 23 meses de idade		
Esquema de 4 doses	Esquema de 3 doses*#	Esquema de 2 doses	Dose única	Dose única
- 3 Doses com intervalo mínimo de 2 meses entre as doses. - 4ª Dose durante o segundo ano de vida (12 – 16 meses de idade).	- 1ª Dose a partir de 2 meses de idade. - 2ª Dose 2 meses após a 1ª dose. 3ª Dose durante o segundo ano de vida, assim que possível.	- 2 Doses com intervalo mínimo de 2 meses. A segunda dose deve ser administrada durante o segundo ano de vida.		

*Se uma proteção ótima contra o sorogrupo A é necessária (i.e. viajantes para áreas onde o sorogrupo A é endêmico), o esquema de 4 (quatro) doses é recomendado (verificar seção 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

O esquema de 4 (quatro) doses também é recomendado a crianças com condições médicas associadas a um aumento do risco de doença meningocócica invasiva (verificar seção 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Reforço

Menveo® pode ser administrada como uma dose de reforço em indivíduos que receberam previamente a vacinação primária com **Menveo**®, outra vacina meningocócica ou vacina meningocócica de polissacarídeos não conjugados. A necessidade e o momento de uma dose de reforço em indivíduos previamente vacinados com **Menveo**® devem ser definidos com base nas recomendações nacionais.

População geriátrica:

Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56 e 65 anos.

Cuidados de administração

Menveo® deve ser administrada somente por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo anterolateral da coxa de lactentes e no músculo deltoide (parte superior do braço) em crianças, adolescentes e adultos.

Locais anatômicos distintos devem ser utilizados caso mais de uma vacina esteja sendo administrada simultaneamente.

Não misturar **Menveo**® ou qualquer um dos seus componentes com outras vacinas ou diluentes na mesma seringa ou frasco-ampola.

Instruções para Reconstituição da Vacina

Os conteúdos dos dois componentes nos dois recipientes diferentes (pó MenA e solução MenCWY) devem ser misturados antes da vacinação resultando em 1 dose de 0,5 mL.

Menveo® deve ser preparada para administração por reconstituição do pó (em frasco-ampola) com a solução (em frasco-ampola).

Os componentes da vacina devem ser visualmente inspecionados antes e após a reconstituição.

Usando uma seringa e uma agulha apropriadas (21G, 1 ½ polegada de comprimento ou 21G, 40 mm de comprimento), retirar todo o conteúdo da solução do frasco-ampola e injetá-la no frasco-ampola que contém o pó para reconstituir o componente conjugado Men A.

Inverta e agite o frasco-ampola vigorosamente e, então, retire 0,5 mL do produto reconstituído.

Favor notar que é normal permanecer uma pequena quantidade de líquido no interior do frasco-ampola após a retirada da dose.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

Após a reconstituição, a vacina é uma solução clara, incolor a amarelo claro, livre de partículas visíveis. Caso sejam observadas partículas visíveis e/ou mudança do aspecto físico, não administre a vacina.

Antes da administração da vacina, troque a agulha por uma apropriada para a aplicação. Certifique-se de que não existam bolhas de ar na seringa antes de aplicar a vacina.

Após reconstituição, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Entretanto, a estabilidade físico-química após a reconstituição foi demonstrada durante 8 horas em temperatura inferior a 25°C.

Todos os produtos não utilizados ou material residual devem ser descartados de acordo com a legislação local.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de Estudos Clínicos

As reações adversas reportadas estão listadas de acordo com as seguintes frequências:

Muito comum: ($> 1/10$)

Comum: ($> 1/100$ a $\leq 1/10$)

Incomuns: ($> 1/1.000$ a $\leq 1/100$)

Raro: ($> 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$)

Muito raro: ($\leq 1/10.000$)

Crianças de 2 a 23 meses de idade

A segurança de **Menveo**® com esquema vacinal de 4 doses foi avaliada em três estudos clínicos randomizados, controlados, multicêntricos, em que 8735 crianças de 2 meses de idade no momento da inclusão receberam **Menveo**® concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina (ver item 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Um total de 2864 crianças receberam vacinas pediátricas isoladas. Não houve aumento significativo na taxa de reações sistêmicas ou locais em quem recebeu as vacinas pediátricas de rotina quando administradas concomitantemente com **Menveo**®. A reação local mais comum foi sensibilidade no local da injeção, enquanto para as reações sistêmicas, irritabilidade e cansaço foram as reações mais comuns. A taxa mais alta de reações esperadas ocorreu após a primeira dose nos dois grupos de tratamento.

Série primária de 3 doses

A segurança de **Menveo**® foi observada em 476 crianças que completaram a série de 3 doses, incluindo 297 que receberam as doses aos 2, 6 e 12 meses e 179 que receberam as doses aos 2, 4 e 12 meses de idade.

Série primária de 2 doses

A segurança de **Menveo**® com esquema de duas doses foi observada em 2180 crianças imunizadas entre 6 e 23 meses de idade em quatro estudos randomizados que avaliaram a segurança de **Menveo**® administrada concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina.

Dose única

A segurança de 1 dose de **Menveo**® quando administrada concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina no segundo ano de vida foi avaliada em três estudos com 537 indivíduos. As taxas de eventos adversos solicitados relatados foram comparáveis entre **Menveo**® e vacina MenC conjugada.

As reações adversas mais comuns ocorreram nos primeiros dias após a vacinação e algumas poucas reações foram graves.

As reações adversas observadas foram:

Desordens do metabolismo e nutricional

Muito comum: desordem alimentar.

Desordens do sistema nervoso

Muito comum: choro persistente e sonolência.

Desordens gastrointestinais

Muito comum: diarreia, vômito.

Desordens da pele e tecidos subcutâneos

Comum: erupção cutânea (*rash*).

Desordens gerais e condições do local de administração

Muito comum: irritabilidade, sensibilidade no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), enduração no local da injeção (≤ 50 mm).

Comum: sensibilidade severa no local da injeção, febre.

Incomum: eritema no local da injeção (> 50 mm), enduração no local da injeção (> 50 mm).

Crianças de 2 a 10 anos de idade

A caracterização do perfil de segurança de **Menveo**® em crianças de 2 a 10 anos de idade foi avaliada em 4 estudos clínicos, na qual 3181 indivíduos receberam **Menveo**®. As taxas de reatogenicidade local e sistêmica, assim como as taxas de outras reações adversas foram, em geral, semelhantes entre a vacina **Menveo**® e as vacinas comparadoras [vacina meningocócica quadrivalente conjugada com toxoide diftérico (MenACWY-D) ou a vacina meningocócica quadrivalente polissacarídica (MenACWY-PS)].

A maioria das reações adversas comuns durante os estudos clínicos persistiram geralmente por um ou dois dias e não foram graves. Estas reações adversas foram:

Metabolismo e distúrbios nutricionais

Comum: desordem alimentar.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

Distúrbios do Sistema Nervoso

Muito comum: sonolência, dor de cabeça.

Distúrbios gastrointestinais

Comum: náusea, vômito, diarreia.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Comum: erupção cutânea (*rash*).

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo

Comum: mialgia, artralgia.

Distúrbios gerais e no local de administração:

Muito comum: irritabilidade, mal-estar, dor no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), enduração no local da injeção (≤ 50 mm).

Comum: eritema no local da injeção (> 50 mm), enduração no local da injeção (> 50 mm), calafrios, febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Incomum: prurido no local de injeção.

Adolescentes e adultos com 11 a 65 anos de idade

A caracterização do perfil de segurança de **Menveo**[®] em adolescentes e adultos, é baseada em dados de cinco estudos clínicos randomizados, controlados com 6401 indivíduos (com idades de 11 anos a 65 anos). Entre os indivíduos que receberam a vacina **Menveo**[®], 58,9%, 16,4%, 21,3% e 3,4% pertenciam aos grupos etários 11-18 anos, 19-34 anos, 35-55 anos e 56-65 anos, respectivamente. Os dois estudos primários de segurança foram estudos randomizados, ativo-controlados que incluíram indivíduos com idade de 11 a 55 anos (N=2663) e idade de 19 a 55 anos (N=1606), respectivamente.

A incidência e gravidade de quaisquer reações locais, sistêmicas ou outras reações foram geralmente semelhantes nos grupos de **Menveo**[®] em todos os estudos e nos grupos etários de adolescentes e adultos. O perfil de reatogenicidade e as taxas de eventos adversos entre os indivíduos com idade entre 56-65 anos que receberam a vacina **Menveo**[®] (N=216) foram semelhantes àquelas observadas nos indivíduos imunizados com **Menveo**[®] com idades entre 11-55.

As reações adversas sistêmicas e locais mais comuns observadas nos estudos clínicos foram dor no local da injeção e dor de cabeça.

As reações adversas relatadas em três estudos pivotais e em dois estudos de suporte estão listadas a seguir por classe de sistema orgânico. As reações adversas mais comuns relatadas durante os estudos clínicos duraram apenas um ou dois dias e geralmente não foram graves.

Distúrbios do Sistema Nervoso

Muito comum: dor de cabeça.

Incomum: tontura.

Distúrbios gastrointestinais

Muito comum: náusea.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Comum: erupção cutânea (*rash*).

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo

Muito comum: mialgia.

Comum: artralgia.

Distúrbios gerais e no local de administração

Muito comum: dor no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), enduração no local da injeção (≤ 50 mm), mal-estar.

Comum: eritema no local da injeção (> 50 mm), enduração no local da injeção (> 50 mm), febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, calafrios.

Incomum: prurido no local da injeção.

No grupo etário de adolescentes, a segurança e tolerabilidade da vacina foram favoráveis em relação à vacina dTpa e não alterou substancialmente com a administração concomitante ou sequencial de outras vacinas.

Dados pós-comercialização

Devido ao fato desses eventos serem relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível fazer uma estimativa confiável de sua frequência ou estabelecer, para todos os eventos, uma relação causal com a exposição à vacina.

Doenças hematológicas e do sistema linfático

Linfadenopatia local.

Desordens do sistema imune

Hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.

Desordens do sistema nervoso

Tonturas, síncope, convulsão tônica, convulsão febril, cefaleia, paresia facial, alterações do equilíbrio.

Desordens oculares

Ptose palpebral.

Desordens do ouvido e do labirinto

Alteração na audição, dor de ouvido, vertigem, distúrbio vestibular.

Desordens torácicas, do mediastino e do trato respiratório



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Menveo

Dor orofaríngea.

Desordens da pele e do tecido subcutâneo
Condições bolhosas.

Desordens do tecido músculo-esquelético e do tecido conectivo
Artralgia, dor óssea.

Desordens gerais e no local de aplicação
Prurido no local da aplicação, dor, eritema, inflamação e inchaço, incluindo inchaço extensivo no membro aplicado, fadiga, mal-estar, febre.

Investigações
Aumento da alanina aminotransferase.

Lesão, intoxicação e complicações de procedimento
Queda, ferimento na cabeça.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Dados disponíveis são insuficientes.

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.0107.0322

Farm. Resp.: Rafael Salles de Carvalho

CRF-RJ Nº 12108

Fabricado por:

GSK Vaccines S.r.L., Bellaria-Rosia, 53018, Sovicille, Itália

Registrado e Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



0800 701 22 33
brgsk.com/pt-br/fale-conosco



L2090_Menveo_sol_inj_GDS013

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/03/2024.

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
29/06/2016	2002090/16-2	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2016	1389790/16-0	1528 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	13/06/2016	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML
			24/03/2016	1421731/16-7	1692 – PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	13/06/2016			
13/02/2017	0243846/17-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2017	0243846/17-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2017	III. Dizeres Legais	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML
03/04/2017	05305771/7-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2017	05305771/7-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2017	III. Dizeres Legais	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML
14/09/2018	0898666/18-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	0898666/18-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	5. Advertências e Precauções 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML
03/06/2019	0492519/19-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2019	0492519/19-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2019	I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSES CT 5 FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
15/07/2019	0616581/19-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2018	0150243/18-3	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia	24/06/2019	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSES CT 5 FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML
28/11/2019	3287721198	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/11/2019	3287721198	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/11/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSES CT 5 FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML
09/06/2020	1829066/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2020	NA	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2020	I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - Apresentações	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSES CT 5 FA VD TRANS + 5-5-5

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
									MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML
03/03/2021	0840138/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula do profissional 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS Bula do paciente DIZERES LEGAIS	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSES CT 5 FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML
21/07/2023	0759976/23-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2021	5046275/21-0	11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	17/10/2022	Bula do profissional 1. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO – Apresentações e Composição 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS Bula do paciente 1. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO – Apresentações e Composição 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 0,5 ML SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 0,5 ML
			08/02/2023	0128831/23-8	11981 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Menor (*)	08/02/2023			

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
27/10/2023	1191757/23-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula do profissional I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO – Apresentação 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS Bula do paciente I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO – Apresentação 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSES CT 5 FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 0,5 ML SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 0,5 ML
24/04/2024	Gerado após submissão	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula do profissional 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do paciente 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 0,5 ML SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 0,5 ML
24/04/2024	Gerado após submissão	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/07/2023	0747515/23-2	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado – Moderada	25/03/2024	Bula do profissional 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do paciente 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSES CT 5 FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5-5-5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		