PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MenQuadfi injekční roztok
Konjugovaná vakcína proti meningokokům skupiny A, C, W a Y
MenACWY

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:

Neisseriae meningitidis classis A polysaccharidum[1]	10 mikrogramů
Neisseriae meningitidis classis C polysaccharidum[1]	10 mikrogramů
Neisseriae meningitidis classis W polysaccharidum[1]	10 mikrogramů
Neisseriae meningitidis classis Y polysaccharidum[1]	10 mikrogramů

[1]Konjugovaný na proteinový nosič tetanického toxoidu 55 mikrogramů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína MenQuadfi je indikována k aktivní imunizaci jedinců od 6 týdnů věku proti invazivnímu meningokokovému onemocnění vyvolanému séroskupinami A, C, W a Y *Neisseria meningitidis*.

Použití této vakcíny musí být v souladu s dostupnými oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Základní očkování:
- Kojenci zahajující očkování od 6 týdnů věku: dvě dávky (každá po 0,5 ml) mají být podány v intervalu alespoň 2 měsíců. U některých jedinců lze zvážit další dávku základního očkování vakcínou MenQuadfi (viz bod 4.4).
- Jedinci od 12 měsíců věku: má být podána jedna dávka (0,5 ml).

Posilovací očkování:
- Po ukončení série základního očkování před dosažením 12 měsíců věku má být ve druhém roce života (od 12 měsíců věku) podána posilovací dávka nejméně 2 měsíce po poslední dávce (viz bod 5.1)

- Jednu 0,5ml dávku vakcíny MenQuadfi lze použít k posílení imunity u jedinců ve věku od 12 měsíců , kteří byli dříve očkováni meningokokovou vakcínou obsahující stejné séroskupiny (viz bod 5.1).
- Jsou k dispozici údaje o dlouhodobém přetrvávání protilátek po očkování vakcínou MenQuadfi až 7 let po očkování (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Údaje o podávání vakcíny MenQuadfi kojencům s anamnézou předčasného narození (gestační věk 31 až < 37 týdnů) se stejným dávkováním jako u kojenců narozených v termínu jsou omezené. U některých jedinců s anamnézou předčasného narození lze zvážit podání další dávky základního očkování vakcínou MenQuadfi (viz body 4.8 a 5.1).

Bezpečnost a imunogenita přípravku MenQuadfi u kojenců mladších 6 týdnů nebyla stanovena.

Způsob podání

Pouze formou intramuskulární injekce, přednostně do deltového svalu nebo anterolaterální části stehna podle věku a svalové hmoty očkovaného jedince.

Návod k manipulaci s vakcínou před podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo po předchozím podání této vakcíny nebo vakcíny obsahující tytéž složky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Vakcína MenQuadfi se nesmí podávat subkutánně, intravaskulárně ani intradermálně.

V rámci správné klinické praxe je před očkováním třeba posoudit anamnézu (zejména s ohledem na dřívější očkování a možný výskyt nežádoucích účinků) a provést klinické vyšetření.

Hypersenzitivita

Stejně jako u všech injekčně aplikovaných vakcín musí být zajištěna dostupnost vhodné lékařské péče a dohled pro případ výskytu anafylaktického šoku po podání vakcíny.

Přidružené onemocnění

Očkování má být odloženo u osob s akutním závažným febrilním onemocněním. Lehká infekce, například nachlazení, však nemá vést k odložení očkování.

Synkopa

Při očkování, nebo dokonce i před ním, se může jako psychogenní odpověď na vpich jehly vyskytnout synkopa (mdloby) a jiné reakce související s úzkostí. Je třeba mít k dispozici opatření zabraňující pádu nebo poranění a ke zvládnutí synkopy.

Trombocytopenie a poruchy koagulace

Vakcínu MenQuadfi je třeba podávat s opatrností jedincům s trombocytopenií nebo jinou poruchou koagulace, která by byla kontraindikací intramuskulární injekce, pokud potenciální přínos nepřeváží riziko podání.

Ochrana

Vakcína MenQuadfi bude chránit pouze před séroskupinami A, C, W a Y *Neisseria meningitidis*. Vakcína nebude chránit proti žádným jiným séroskupinám *Neisseria meningitidis*.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí vakcína MenQuadfi chránit všechny očkované.

U vakcíny MenQuadfi a dalších kvadrivalentních vakcín proti meningokokům byl hlášen pokles titrů sérových baktericidních protilátek proti séroskupině A při použití lidského komplementu v testu (hSBA). Klinický význam tohoto pozorování není znám. Nicméně, pokud se však očekává, že jedinec bude ve zvláštním riziku expozice séroskupině A a dostal dávku vakcíny MenQuadfi více než před jedním rokem, lze zvážit podání posilovací dávky.

Po podání jedné dávky vakcíny MenQuadfi batolatům, která v kojeneckém věku dostávala konjugovanou vakcínu proti meningokokům séroskupiny C (MenC-CRM), byly pozorovány nižší geometrické průměrné titry hSBA (GMT) proti séroskupině A. Míra séroprotekce byla nicméně mezi léčebnými skupinami srovnatelná (viz bod 5.1). Klinický význam tohoto pozorování není znám. Tento aspekt lze zvážit u jedinců s vysokým rizikem infekce MenA, kteří dostali vakcínu MenC-CRM v prvním roce života.

Imunitní odpověď u kojenců od 6 týdnů do méně než 12 měsíců věku

Po dvoudávkové sérii základního očkování vakcínou MenQuadfi podané ve věku 2 a 4 měsíce byly po druhé dávce ve 4 měsících pozorovány nižší titry protilátek proti séroskupině A ve srovnání s jinou vakcínou schválenou k použití u této populace (viz bod 5.1).

Proto lze u kojenců, u nichž se očekává zvýšené riziko invazivního meningokokového onemocnění v důsledku expozice séroskupině A, zvážit podání 3dávkové série základního očkování ve věku 2, 4 a 6 měsíců.

Zvláštní populace

Údaje o podávání vakcíny MedQuadfi kojencům s anamnézou předčasného narození (gestační věk 31 až < 37 týdnů) jsou omezené. Při podávání série základního očkování velmi předčasně narozeným kojencům (gestační věk ≤ 28 týdnů) a zejména těm s anamnézou respirační nezralosti, je třeba zvážit potenciální riziko apnoe a potřebu monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin. Vzhledem k tomu, že přínos očkování je u této skupiny kojenců vysoký, očkování nemá být odmítáno ani odkládáno.

Imunodeficience

U pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu nebo pacientů s imunodeficiencí lze očekávat, že nedojde k vyvolání odpovídající imunitní odpovědi (viz bod 4.5). U jedinců s familiárními deficity komplementu (například deficity C5 nebo C3) a u jedinců podstupujících léčbu, která inhibuje aktivaci terminálního komplementu (například ekulizumab), existuje zvýšené riziko invazivního onemocnění způsobeného séroskupinami A, C, W a Y *Neisseria meningitidis*, a to i v případě, že u nich po očkování vakcínou MenQuadfi dojde k tvorbě protilátek. O pacientech se sníženou imunitou nejsou k dispozici žádné údaje.

Imunizace proti tetanu

Imunizace vakcínou MenQuadfi nenahrazuje rutinní imunizaci proti tetanu.
Společné podávání vakcíny MenQuadfi s vakcínou obsahující tetanický toxoid nenaruší odpověď na tetanický toxoid ani nemá vliv na bezpečnost.

Obsah sodíku

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití s jinými vakcínami

V případě současného podání se musí vakcíny aplikovat do různých končetin a musí se použít samostatné injekční stříkačky.

U kojenců lze vakcínu MenQuadfi podávát současně s kombinovanou vakcínou proti záškrtu – tetanu - černému kašli (acelulární) (DTaP) - inaktivovanému polioviru (IPV) – hepatitidě B (HepB) - *Haemophilus influenzae* typu b (Hib, ve které je složka Hib konjugovaná na tetanický protein) (DTaP-IPV-HepB-Hib), s vakcínou proti rotavirům (živou, atenuovanou) a s 10valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou (PCV10).

U batolat ve věku 12 – 23 měsíců lze vakcínu MenQuadfi podávat současně s vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR) a vakcínou proti varicelle (V), DTaP vakcínami, včetně kombinovaných vakcín DTaP s IPV, HepB a Hib, jako je vakcína DTaP-IPV-HepB-Hib (ve které je složka Hib konjugovaná na tetanický toxoid), vakcínou PCV10 a 13valentní pneumokokovou polysacharidouvou konjugovanou vakcínou (PCV13). Pokud byla vakcína MenQuadfi podána současně s PCV13 batolatům ve věku 12 – 23 měsíců, byly v den 30 po podání dávky pozorovány nižší GMT hSBA pro séroskupinu A. Klinický význam tohoto pozorování není znám. Jako preventivní opatření u batolat, u nichž se zahajuje očkování vakcínou MenQuadfi ve věku 12 – 23 měsíců a s vysokým rizikem onemocnění vyvolaného séroskupinou A, může být zváženo samostatné podání vakcín MenQuadfi a PCV13.

Současné podání vakcíny proti meningokokům séroskupiny B ve věku od 12 měsíců nemělo vliv na imunitní odpověď vakcíny MenQuadfi.

Vakcínu MenQuadfi lze od 10 do 17 let podávat společně s vakcínou proti záškrtu, tetanu, černému kašli (acelulární komponenta), (adsorbovaná, se sníženým obsahem antigenu (antigenů)) (Tdap) nebo Tdap a IPV (Tdap-IPV), a 4valentní vakcínou proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)

(4vHPV) nebo 9valentní vakcínou proti HPV (9vHPV). Avšak protilátkové odpovědi na některé z antigenů mohou být ovlivněny společným podáváním.

Děti a dospívající ve věku 10–17 let dosud neočkovaní meningokokovou vakcínou měli non-inferiorní odpověď na PT a nižší protilátkové odpovědi na FHA, PRN a FIM, jestliže byla vakcína Tdap podávána současně s vakcínami MenQuadfi a 4vHPV ve srovnání se současným podáváním se samotnou vakcínou 4vHPV (imunitní odpověď hodnocena po dokončení celé série HPV). Klinické důsledky pozorovaných odpovědí antigenu pertuse pozorované také u jiných kvadrivalentních meningokokových konjugovaných vakcín nejsou známy.

Současné podávání vakcíny MenQuadfi s Tdap-IPV a 9vHPV u dětí a dospívajících ve věku 10-17 let vedlo k nižším GMT a nižší míře sérových odpovědí pro séroskupinu A, nižším GMT pro séroskupinu W, nižším odpovědím na inaktivovanou obrnu typu 1 a 3, záškrt, a anti-HPV typu 6 a 58 (imunitní odpověď hodnocena po první dávce 9vHPV) ve srovnání s případem, kdy byla vakcína MenQuadfi podávána postupně s Tdap-IPV a 9vHPV. Klinický význam pozorovaných snížených odpovědí titru není jasný. Může být zváženo sekvenční podávání vakcíny MenQuadfi s Tdap-IPV a 9vHPV (např. u dětí a dospívajících s vyšším rizikem).

Současně podávané vakcíny je třeba vždy aplikovat na různá místa, přednostně protilehlá.

Současné podání vakcíny MenQuadfi a jiných než výše uvedených vakcín nebylo studováno.

Použití se systémovými imunosupresivními léčivými přípravky

U pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu lze očekávat, že nedojde k vyvolání odpovídající imunitní odpovědi (viz také bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití vakcíny MenQuadfi u těhotných žen existuje omezené množství údajů. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Vakcína MenQuadfi má být použita během těhotenství pouze tehdy, pokud očekávané přínosy pro matku převáží nad možnými riziky, včetně rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda se vakcína MenQuadfi vylučuje do lidského mateřského mléka. Vakcína MenQuadfi se má v období kojení použít jen tehdy, pokud možné přínosy převáží potenciální rizika.

Fertilita

U samic králíka byly provedeny studie vývojové a reprodukční toxicity. Nebyly pozorovány žádné účinky na páření nebo fertilitu samic. Fertilita samců nebyla hodnocena v žádné studii (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vakcína MenQuadfi nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Některé z nežádoucích účinků zmíněných v bodu 4.8 „Nežádoucí účinky“ mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost vakcíny MenQuadfi uvedená v tabulce níže vychází ze tří klinických datových souborů:

- U dětí, dospívajících, dospělých a starších jedinců vychází ze souhrnné analýzy údajů od 4 919 účastníků, kteří dostali jednu dávku vakcíny MenQuadfi buď jako základní dávku (n=4 517) nebo jako posilovací dávku (n=402). Uvedený počet zahrnoval 498 dětí ve věku 2 až 9 let, 2 289 dospívajících ve věku 10 až 17 let, 1 684 dospělých ve věku 18 až 55 let, 199 starších jedinců ve věku 56 až 64 let a 249 starších jedinců ve věku ≥ 65 let. Z nich 392 dospívajících dostalo vakcínu MenQuadfi společně s Tdap a 4vHPV.
- Souhrnná analýza údajů od 1 389 batolat ve věku 12 – 23 měsíců, která dostala jednu dávku vakcíny MenQuadfi a z nich 589 dostalo vakcínu MenQuadfi společně s MMR+V (n = 189), DTaP-IPV-HepB-Hib (n = 200) nebo PCV13 (n = 200).
- Souhrnná analýza údajů od 6 060 kojenců, u kterých bylo zahájeno očkování od 6 týdnů do 11 měsíců, kteří dostali alespoň jednu dávku série základního očkování, sestávající z jedné, dvou nebo tří zakladních dávek vakcíny MenQuadfi, z nichž 5 373 dostalo posilovací dávku ve věku od 12 do 18 měsíců. Vakcína MenQuadfi byla podávána současně s běžnými pediatrickými vakcínami.

Četnosti nežádoucích účinků po posilovací dávce vakcíny MenQuadfi u účastníků od 12 měsíců věku byly srovnatelné s nežádoucími účinky pozorovanými u účastníků, kteří dostali první dávku vakcíny MenQuadfi.

Pokud byla vakcína MenQuadfi podána současně s běžnými vakcínami pro děti a dospívající, byly bezpečnostní profily vakcín srovnatelné s profily pozorovanými při samostatném podání nebo při podání s meningokokovými vakcínami jiných séroskupin (A, C, W, Y) s následujícími výjimkami:

- Celkově byla míra nežádoucích účinků vyšší u batolat ve věku 12 – 23 měsíců, která dostala vakcínu PCV13 současně s vakcínou MenQuadfi (36,5 %), než u batolat, která dostala samotnou vakcínu PCV13 (17,2 %).
- Míra bolesti v místě injekce vakcíny 9vHPV byla vyšší, pokud byla dětem a dospívajícím ve věku 10 – 17 let podávána vakcína MenQuadfi současně s první dávkou vakcíny Tdap-IPV (83,6 %) ve srovnání s podáním vakcín Tdap-IPV a 9vHPV bez vakcíny MenQuadfi (67,3 %).
- U účastníků ve věku 12 – 13 měsíců a 13 – 26 let byla pozorována vyšší míra a intenzita vyžádaných nežádoucích účinků. U účastníků ve věku 12 až 13 měsíců, kteří dostávali vakcínu MenQuadfi současně s vakcínou proti meningokokům séroskupiny B (MenB) byla pozorována vyšší míra nevyžádaných nežádoucích účinků ve srovnání s případy, kdy byla vakcína MenQuadfi podávána samostatně.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující níže uvedené nežádoucí účinky byly zjištěny v (1) klinických studiích prováděných s vakcínou MenQuadfi, když vakcína MenQuadfi byla podávána samostatně účastníkům ve věku 2 let a starším a (2) po uvedení na trh. Bezpečnostní profil pozorovaný u kojenců a batolat ve věku od 6 týdnů do 23 měsíců je uveden v části pediatrická populace.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a frekvence podle následujících kategorií četnosti:

Velmi časté (≥ 1/10);

Časté (≥ 1/100 až < 1/10);

Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100);

Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000);
Velmi vzácné (< 1/10 000);
Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé frekvenční skupině jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky po podání vakcíny MenQuadfi z klinických hodnocení a po uvedení na trh u jedinců ve věku 2 let a starších

MedDRA třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Anafylaxe[1]
	Není známo	Hypersenzitivita[1]
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať
	Není známo	Febrilní křeče[1], epileptické záchvaty[1]
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Zvracení, nauzea
	Vzácné	Průjem, bolest žaludku
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vzácné	Kopřivka, pruritus, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Myalgie
	Vzácné	Bolest v končetině
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Malátnost
		Bolest v místě injekce
	Časté	Horečka
		V místě injekce: otok, erytém
	Méně časté	Únava
		V místě injekce: pruritus, teplo, podlitina, vyrážka
	Vzácné	Zimnice, bolest v axile
		V místě injekce: indurace
	Není známo	V místě injekce: celulitida[1]

[1]Nežádoucí účinky identifikované z hlášení po uvedení na trh

Bezpečnostní profil vakcíny MenQuadfi u dětí a dospívajících od 2 do 17 let byl obecně srovnatelný s profilem u dospělých. Erytém v místě injekce a otok v místě injekce vakcíny MenQuadfi byly hlášeny častěji u dětí od 2 do 9 let (velmi často), než u starších věkových skupin.

Pediatrická populace ve věku od 6 týdnů do 23 měsíců

Pokud byla vakcína MenQuadfi podána současně s běžnými pediatrickými vakcínami, byl bezpečnostní profil vakcíny MenQuadfi podané jako posilovací dávka ve druhém roce života podobný, jako byl bezpečnostní profil u kojenců od 6 týdnů do 11 měsíců.

Následující reakce uvedené níže v Tabulce 2 byly hlášeny po podání vakcíny MenQuadfi kojencům a batolatům během klinických hodnocení a po uvedení na trh.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky po podání vakcíny MenQuadfi z klinických hodnocení a po uvedení na trh u jedinců ve věku od 6 týdnů do 23 měsíců

MedDRA třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Anafylaktická reakce[1]
	Není známo	Hypersenzitivita[1]
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Ztráta chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Podrážděnost
	Méně časté	Insomnie[3]
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Ospalost
	Není známo	Febrilní křeče[1], epileptické záchvaty[1]
Cévní poruchy	Vzácné	Zrudnutí
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení[2]
	Časté	Průjem[3]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Kopřivka[3], vyrážka
	Vzácné	Petéchie, erytém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Horečka, abnormální pláč
		V místě injekce: citlivost/bolest, erytém, otok
	Časté	V místě injekce: podlitiny
	Méně časté	V místě injekce: hemoragie, indurace, vyrážka teplo, pruritus[3]
	Není známo	V místě injekce: celulitida[1]

[1]Nežádoucí účinky indentifikovány z hlášení po uvedení na trh
[2]Méně časté u batolat ve věku od 12 do 23 měsíců
[3] Méně časté u kojenců při zahájení očkování od 6 týdnů do 11 měsíců věku

Předčasně narozené děti

Bezpečnost vakcíny MenQuadfi byla hodnocena u 237 kojenců s anamnézou předčasného narození (gestační věk 31 < 37 týdnů) a nebyly zjištěny žádné významné rozdíly po podání vakcíny MenQuadfi předčasně narozeným a narozeným v termínu.

Starší populace

Celkově byly do 7 dnů po vakcinaci jednou dávkou vakcíny MenQuadfi pozorovány u starších jedinců (ve věku ≥56 let) tytéž nežádoucí účinky v místě vpichu a systémové nežádoucí účinky, ale u starších jedinců se vyskytovaly s nižší frekvencí než u mladších dospělých (18 až 55 let), s výjimkou pruritu v místě injekce, který byl u starších jedinců častější (s frekvencí Časté). Tyto nežádoucí účinky byly většinou mírné nebo střední intenzity.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem MenQuadfi není pravděpodobné vzhledem k tomu, že je balen do jednodávkových injekčních lahviček. V případě předávkování se doporučuje monitorovat vitální funkce a nasadit možnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: meningokokové vakcíny, ATC kód: J07AH08

Mechanismus účinku

Antikapsulární meningokokové protilátky chrání proti meningokokovým onemocněním cestou komplementem zprostředkované baktericidní aktivity.
Vakcína MenQuadfi indukuje produkci baktericidních protilátek specifických pro kapsulární polysacharidy séroskupin A, C, W a Y *Neisseria meningitidis*.

Imunogenita

Imunogenita vakcíny MenQuadfi byla hodnocena u kojenců (ve věku od 6 týdnů), u batolat, dětí a dospívajících, dospělých a starších jedinců po podání základního očkování a posilovacího očkování. Kromě toho jsou k dispozici klinické údaje o perzistenci protilátkové odpovědi po dobu nejméně 3 let a až 7 let po základním očkování vakcínou MenQuadfi (popsáno níže).

Analýzy primární imunogenity byly prováděny měřením baktericidní aktivity séra (SBA) s použitím lidského séra jako zdroje exogenního komplementu (hSBA). Údaje s králičím komplementem (rSBA) jsou k dispozici v podsouborech ve všech věkových skupinách a všeobecně kopírují trendy pozorované u údajů s lidským komplementem (hSBA). Kromě toho byly provedeny analýzy primární imunogenity pomocí měření hSBA a rSBA pro séroskupinu C ve studii MEQ00065 [NCT03890367].

Imunogenita u kojenců, u nichž bylo očkování zahájeno ve věku od 6 týdnů do 11 měsíců

Studie MET58 (NCT03547271) hodnotila imunogenitu vakcíny MenQuadfi po dvou dávkách základního očkování, které byly podány kojencům v prvním roce života a po posilovací dávce podané od 12 měsíců věku. První dávka byla podána mezi 6 a <12 týdnem věku, druhá dávka po intervalu alespoň 2 měsíce a posilovací dávka byla podána ve 12 až 18 měsících věku. Odpověď byla porovnána s odpovědí na vakcínu MenACWY-TT. Vakcíny byly podány současně s rutinními pediatrickými vakcínami, včetně DTaP-IPV-HepB-Hib, PCV10 nebo PCV13 (s každou dávkou vakcíny MenQuadfi) a MMR vakcínou (s posilovací dávkou vakcíny MenQuadfi).

Non-inferiorita, založená na míře séroprotekce, byla prokázána po sérii očkování kojenců (po 2. dávce) vakcínou MenQuadfi ve srovnání s vakcínou MenACWY-TT pro séroskupiny C, W a Y, avšak ne pro séroskupinu A.

Po podání posilovací dávky vakcíny MenQuadfi byla ve srovnání s vakcínou MenACWY-TT prokázána non-inferiorita založená na hSBA GMT pro séroskupiny C, W a Y, přičemž hSBA GMT byly u těchto séroskupin vyšší pro vakcínu MenQuadfi než pro vakcínu MenACWY-TT. Non-inferiorita hSBA GMT nebyla prokázána pro séroskupinu A.

Tabulka 3: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí na dvě dávky vakcín MenQuadfi a MenACWY-TT podávané s odstupem 2 měsíců, přičemž první dávka byla podána kojencům ve věku od 6 do < 12 týdnů a posilovací dávka byla podána ve věku 12 – 18 měsíců (studie MET58*)

	MenQuadfi			**MenACWY-TT**		
Cílový parameter podle séroskupiny	**D30 – po 2. dávce[#]**	**D0 – před posilovací dávkou[$]**	**D30 – po posilovací dávce[$]**	**D30 - po 2. dávce[#]**	**D0 – před posilovací dávkou[$]**	**D30 – po posilovací dávce[$]**
A	n = 507-508	n = 540	n = 542-543	n = 504-508	n = 567	n = 564-567
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	63,6 (59,2; 67,8)	33,7 (29,7; 37,9)	94,7 (92,4; 96,4)	75,8 (71.8; 79,5)	46,2 (42,0; 50,4)	96,5 (94,6; 97,8)
% séroodpovědi[^]	57,2 (52,8; 61,6)	-	90,6 (87,8; 92,9)	70,4 (66,2; 74,4)	-	91,7 (89,1; 93,8)
hSBA GMT	11,6 (10,3; 13,2)	4,92 (4,56; 5,31)	131 (113; 151)	18,9 (16,7; 21,5)	6,79 (6,16; 7,49)	189 (165; 218)
C	n = 508-513	n = 545	n = 545-550	n = 514-521	n = 572	n = 573-578
% ≥ 1:8 (séroprotekce)[**]	98,8 (97,5; 99,6)	88,1 (85,1; 90,7)	99,6 (98,7; 100)	91,9 (89,3; 94,1)	41,6 (37,5; 45,8)	95,5 (93,5; 97,0)
% séroodpovědi[^]	97,6 (95,9; 98,8)	-	98,7 (97,4; 99,5)	89,3 (86,3; 91,8)	-	91,3 (88,7; 93,5)
hSBA GMT[&]	322 (290; 357)	32,1 (28,5; 36,2)	565 (505; 632)	73,4 (64,5; 83,5)	5,91 (5,36; 6,51)	120 (106; 135)
W	n = 516-518	n = 541	n = 545-547	n = 519-523	n = 567	n = 572-575
% ≥ 1:8 (séroprotekce)[**]	96,5 (94,6; 97,9)	89,1 (86,2; 91,6)	99,8 (99,0; 100)	94,5 (92,1; 96,3)	77,6 (73,9; 81,0)	99,5 (98,5; 99,9)
% séroodpovědi[^]	95,7 (93,6; 97,3)	-	99,4 (98,4; 99,9)	93,3 (90,7; 95,3)	-	98,4 (97,0; 99,3)

hSBA GMT[&]	66,1 (59,6; 73,2)	32,4 (29,0; 36,2)	423 (382; 468)	47,2 (42,6; 52,3)	16,2 (14,6; 17,9)	275 (247; 305)
Y	n = 513-516	n = 545	n = 551-554	n = 517-523	n = 572	n = 575-579
% ≥ 1:8 (séroprotekce)[**]	96,5 (94,5; 97,9)	87,9 (84,9; 90,5)	100 (99,3; 100)	93,5 (91,0; 95,5)	69,6 (65,6; 73,3)	99,8 (99,0; 100)
% séroodpovědi[^]	93,8 (91,3; 95,7)	-	98,7 (97,4; 99,5)	90,3 (87,4; 92,7)	-	96,9 (95,1; 98,1)
hSBA GMT[&]	44,7 (40,6; 49,1)	23,4 (21,3; 25,8)	285 (260; 313)	32,8 (29,8; 36,2)	11,1 (10,1; 12,2)	160 (145; 177)

*Identifikátor klinického hodnocení NCT03547271
**Splněna kritéria non-inferiority po 2.dávce
^Splněna kritéria non-inferiority po podání posilovací dávky v rámci post-hoc analýzy
& Splněna kritéria non-inferiority po posilovací dávce
# n počítáno za použití sady analýz podle protokolu 1 s validními výsledky sérologie; D30 - po 2. dávce = 30 dní po sérii očkování kojence (po 2. dávce)
$ n počítáno za použití sady analýz podle protokolu 2 s validními výsledky sérologie; D0 - před posilovací dávkou = před podáním posilovací dávky, D30 - po posilovací dávce = 30 dní po podání posilovací dávky. Sérová odpověď na vakcínu je definována jako účastník s titrem před očkováním (v D0 před 2 měsíčním očkováním) <1:8, titr po očkování musí být ≥ 1:16; u účastníka s titrem před očkováním (v D0 před 2 měsíčním očkováním) ≥ 1:8 musí být titr po očkování alespoň 4krát vyšší než před očkováním.

Ve studii MET58 byla u skupiny kojenců (n=90) hodnocena imunogenita 3 základních dávek podaných ve věku 2, 4 a 6 měsíců. Třicet dní po podání třetí dávky ve věku 6 měsíců byl podíl účastníků s titrem hSBA ≥1:8 81,8 % (95% CI:72,2;89,2) pro séroskupinu A a 98,9 % (95% CI:94,0; 100) pro séroskupiny C, W a Y. Procento účastníků s titry hSBA ≥1:8 se od doby před podáním posilující dávky do doby po podání posilující dávky zvýšilo z 52,8 % (95% CI:41,9; 63,5) na 82 % (95% CI:72,5%;89,4%) pro séroskupinu A, z 92,1 % (95% CI; 84,5; 96,8) na 100 % (95% CI: 95,8; 100) pro séroskupinu C, ze 100 % (95% CI 96,0;100) na 100 % (95% CI: 95,8; 100) pro séroskupinu W a ze 100 % (95% CI 96,0;100) na 100 % (95% CI 95,9;100) pro séroskupinu Y.

Imunogenita u batolat ve věku 12 až 23 měsíců

Imunogenita u batolat ve věku 12 až 23 měsíců byla hodnocena ve 3 klinických studiích (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371]) a MEQ00065 [NCT03890367]).

MET51 byla provedena u batolat, která buď ještě nikdy nebyla proti meningokoku očkována, nebo jim v prvním roce života jako základní očkování byly podány monovalentní konjugované vakcíny proti meningokoku C (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí na vakcíny MenQuadfi a MenACWY-TT 30 dnů po vakcinaci batolat, která dosud proti meningokoku nebyla očkována, nebo kombinované skupiny batolat (bez předchozího očkování + základní očkování vakcínou MenC) ve věku 12 až 23 měsíců (studie MET51*)

Cílový parametr podle séroskupiny	MenQuadfi (95% CI) Dosud neočkovaní	MenACWY-TT (95% CI) Dosud neočkovaní	MenQuadfi (95% CI) Kombinovaná skupina (Dosud neočkovaní+ základní očkování vakcínou MenC)	MenACWY-TT (95% CI) Kombinovaná skupina (Dosud neočkovaní+ základní očkování vakcínou MenC)
A	n=293	n=295	n=490	n=393-394
% ≥1:8 (séroprotekce)**	90,8 (86,9; 93,8)	89,5 (85,4; 92,7)	90,4 (87,4; 92,9)	91,6 (88,4; 94,2)
% séroodpovědi	76,8 (71,5; 81,5)	72,5 (67,1; 77,6)	76,5 (72,5; 80,2)	77,1 (72,6; 81,2)
hSBA GMT	28,7 (25,2; 32,6)	28,0 (24,4; 32,1)	29,9 (26,9; 33,2)	34,5 (30,5; 39,0)
C	n=293	n=295	n=489	n=393-394
% ≥1:8 (séroprotekce)**	99,3 (97,6; 99,9)	81,4 (76,4; 85,6)	99,2 (97,9; 99,8)	85,5 (81,7; 88,9)
% séroodpovědi	98,3 (96,1; 99,4)	71,5 (66,0; 76,6)	97,1 (95,2; 98,4)	77,4 (72,9; 81,4)
hSBA GMT	436 (380; 500)	26,4 (22,5; 31,0)	880 (748; 1035)	77,1 (60,7; 98,0)
W	n=293	n=296	n=489	n=393-394
% ≥1:8 (séroprotekce)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84,0 (80,0; 87,5)
% séroodpovědi	67,6 (61,9; 72,9)	66,6 (60,9; 71,9)	70,8 (66,5; 74,8)	68,4 (63,6; 73,0)
hSBA GMT	22,0 (18,9; 25,5)	16,4 (14,4; 18,6)	24,4 (21,8; 27,5)	17,7 (15,8; 19,8)
Y	n=293	n=296	n=488-490	n=394-395
% ≥1:8 (séroprotekce)**	93,2 (89,7; 95,8)	91,6 (87,8; 94,5)	94,3 (91,8; 96,2)	91,6 (88,5; 94,2)
% séroodpovědi	81,9 (77,0; 86,1)	79,1 (74,0; 83,5)	84,8 (81,3; 87,9)	78,9 (74,6; 82,9)
hSBA GMT	38,0 (33,0; 43,9)	32,2 (28,0; 37,0)	41,7 (37,5; 46,5)	31,9 (28,4; 36,0)

*Identifikátor klinického hodnocení NCT02955797
n: počet účastníků dle sady analýz podle protokolu s validními sérologickými výsledky. Počet účastníků se liší v závislosti na časových bodech a séroskupině.
95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.
**Splněno kritérium non-inferiority

Odpověď u batolat již dříve očkovaných konjugovanými vakcínami MenC v prvním roce života

Většina batolat, kterým bylo podáno základní očkování monovalentní meningokokovou vakcínou C (ve věku od 12 do 23 měsíců) ve studii MET51 (NCT02955797), měla titry hSBA ≥1:8 ve skupině MenQuadfi (n = 198) (≥ 86,7 %) a ve skupině MenACWY-TT (n = 99) (≥ 85,7 %) 30. den po vakcinaci. Tato batolata byla očkována v kojeneckém věku buď vakcínou MenC-TT nebo vakcínou MenC-CRM.

Míry postvakcinační séroprotekce byly srovnatelné mezi MenQuadfi a MenACWY-TT u všech séroskupin bez ohledu na to, zda bylo či nebylo provedeno základní očkování.

U batolat se základním očkováním vakcínou MenC-CRM byly hodnoty GMT pro séroskupinu A nižší ve skupině MenQuadfi (n = 49) než ve skupině MenACWY-TT (n = 25) (12,0 95% CI:8,23; 17,5) vs 42,2 (95% CI: 25,9; 68,8). Po podání vakcíny MenQuadfi nebo Men ACWY-TT byla míra séroprotekce u batolat se základním očkováním vakcínou MenC-CRM 68,8 % (95% CI: 53,7; 81,3) vs 96,0 % (95% CI: 79,6; 99,9) pro séroskupinu A, 95,7 % (95% CI: 85,5;99,5) vs 92 % (95%CI: 74,0;99,0) pro séroskupinu C, 68,1 % (95% CI:52,9; 80,9) vs 79,2 % (94% CI: 57,8; 93,2) pro séroskupinu W a 95,8 % (95% CI: 85,7;99,5) vs 80,0 % (95% CI: 59,3; 93,2) pro séroskupinu Y. Klinický význam těchto výsledků není znám. Tento aspekt může být zvažován u jedinců s vysokým rizikem infekce MenA, kteří dostali vakcínu MenC-CRM v prvním roce života.

MET57 (NCT03205371) byla prováděna u batolat ve věku od 12 do 23 měsíců, která dosud nebyla proti meningokoku očkována, s cílem hodnotit imunogenitu současného podání MenQuadfi s pediatrickými vakcínami (MMR+V, DTaP-IPV-HepB-Hib nebo PCV13). Celkově byla míra séroprotekce po očkování hSBA u účastníků, kteří dostali vakcínu MenQuadfi, vysoká pro všechny séroskupiny (mezi 88,9 % a 100 %). Míra séroodpovědi a séroprotekce pro séroskupinu A byla srovnatelná, když byla vakcína MenQuadfi podána společně s PCV13 a samostatně (56,1 %, [95% CI 48,9; 63,2] a 83,7 % [95% CI 77,7; 88,6] vs. 71,9 % [95% CI 61,8; 80,6] a 90,6 % [95% CI 82,9; 95,6]). Při souběžném podání vakcíny MenQuadfi s PCV13 (n = 196) byly rozdíly v hSBA GMT pro séroskupinu A ve srovnání s tím, kdy byla vakcína MenQuadfi podána samostatně (n = 96) (24,6 [95% CI 20,2; 30,1]) a 49,0 (95% CI 36,8; 65,3). Klinický význam těchto výsledků není znám, ale toto pozorování lze vzít v úvahu u jedinců s vysokým rizikem infekce MenA a očkování vakcínami MenQuadfi a PCV13 se následně může provádět samostatně.

Studie MEQ00065 (NCT03890367) byla provedena u batolat ve věku 12 až 23 měsíců, která nebyla dosud očkována vakcínou proti meningokokům, k vyhodnocení imunogenity séroskupiny C pomocí testů hSBA a rSBA po podání jedné dávky vakcíny MenQuadfi ve srovnání s vakcínou MenACWY-TT nebo MenC-TT.

Superiorita vakcíny MenQuadfi byla prokázána ve srovnání s vakcínou MenACWY-TT u míry séroprotekce hSBA a hSBA a rSBA GMT vůči meningokokové séroskupině C. Non-inferiorita byla prokázána u míry séroprotekce rSBA vůči meningokokové séroskupině C.

Superiorita vakcíny MenQuadfi byla také prokázána ve srovnání s vakcínou MenC-TT u rSBA a hSBA GMT vůči meningokokové séroskupině C a non-inferiorita byla prokázána u míry séroprotekce rSBA a hSBA vůči meningokokové séroskupině C (viz tabulka 5).

Tabulka 5: Srovnání odpovědí baktericidních protilátek hSBA a rSBA pro séroskupinu C u vakcín MenQuadfi, MenACWY-TT a MenC-TT 30 dní po vakcinaci batolat dosud neočkovaných meningokokovou vakcínou ve věku 12 až 23 měsíců (studie MEQ00065*)

Cílové parametry	**MenQuadfi (95% CI)**	**MenACWY-TT (95% CI)**	**MenC-TT (95% CI)**	**MenQuadfi (95% CI)**	**MenACWY-TT (95% CI)**	**MenC-TT (95% CI)**
	hSBA			**rSBA**		
	n = 214	**n = 211**	**n = 216**	**n = 213**	**n = 210**	**n = 215**
% ≥1:8 (séroprotekce)	99,5[#§] (97,4; 100)	89,1 (84,1; 93,0)	99,5 (97,4; 100)	100[¶] (98,3; 100)	94,8 (90,8; 97,4)	100 (98,3; 100)

% séroodpovědi	99,5 (97,4; 100)	83,4 (77,7; 88,2)	99,1 (96,7; 99,9)	99,5 (97,4; 100)	92,9 (88,5; 95,9)	99,5 (97,4; 100)
GMTs	515[$] (450; 591)	31,6 (26,5; 37,6)	227 (198; 260)	2143[¥] (1870; 2456)	315 (252; 395)	1624 (1425; 1850)

* Identifikátor klinického hodnocení NCT03890367
# prokázána superiorita MenQuadfi oproti MenACWY-TT (míra séroprotekce hSBA)
§ prokázána non-inferiorita MenQuadfi oproti MenC-TT (míra séroprotekce hSBA)
$ prokázána superiorita MenQuadfi oproti MenACWY-TT a MenC-TT (hSBA GMTs)
¶ prokázána non-inferiorita MenQuadfi oproti MenACWY-TT a MenC-TT (míra séroprotekce rSBA)
¥ prokázána superiorita MenQuadfi oproti MenACWY-TT a MenC-TT (rSBA GMTs)
n: počet účastníků v sadě analýz podle protokolu, s platnými sérologickými výsledky
95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou

Imunogenita u dětí ve věku od 2 do 9 let

Imunogenita u dětí ve věku od 2 do 9 let byla hodnocena ve studii MET35 (NCT03077438) (účastníci byli stratifikováni podle věku 2 až 5 a 6 až 9 let) porovnávající séroodpovědi po podání buď vakcíny MenQuadfi, nebo vakcíny MenACWY-CRM.

Celkově byla u dětí ve věku 2 až 9 let prokázána imunitní non-inferiorita založená na sérologické odpovědi hSBA u vakcíny MenQuadfi ve srovnání s vakcínou MenACWY-CRM u všech čtyř séroskupin.

Tabulka 6: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí na vakcínu MenQuadfi a MenACWY-TT 30 dnů po vakcinaci dětí ve věku 2 až 5 a 6 až 9 let, které dosud proti meningokoku nebyly očkovány (studie MET35*)

	2-5 let věku		**6-9 let věku**	
Cílový parametr podle séroskupiny	**MenQuadfi (95% CI)**	**MenACWY-CRM (95% CI)**	**MenQuadfi (95% CI)**	**MenACWY-CRM (95% CI)**
A	n = 227-228	n = 221	n = 228	n = 237
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	84,6 (79,3; 89,1)	76,5 (70,3; 81,9)	88,2 (83,2; 92,0)	81,9 (76,3; 86,5)
% séroodpovědi	52,4 (45,7; 59,1)	44,8 (38,1; 51,6)	58,3 (51,6; 64,8)	50,6 (44,1; 57,2)
hSBA GMT	21,6 (18,2; 25,5)	18,9 (15,5; 23,0)	28,4 (23,9; 33,8)	26,8 (22,0; 32,6)
C	n = 229	n = 222-223	n = 229	n = 236
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	97,4 (94,4; 99,0)	64,6 (57,9; 70,8)	98,3 (95,6; 99,5)	69,5 (63,2; 75,3)
% séroodpovědi	94,3 (90,5; 96,9)	43,2 (36,6; 50,0)	96,1 (92,7; 98,2)	52,1 (45,5; 58,6)
hSBA GMT	208 (175; 246)	11,9 (9,79; 14,6)	272 (224; 330)	23,7 (18,2; 31,0)
W	n = 229	n = 222	n = 229	n = 237

2-5 let věku			6-9 let věku	
Cílový parametr podle séroskupiny	**MenQuadfi (95% CI)**	**MenACWY-CRM (95% CI)**	**MenQuadfi (95% CI)**	**MenACWY-CRM (95% CI)**
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	90,8 (86,3; 94,2)	80,6 (74,8; 85,6)	98,7 (96,2; 99,7)	91,6 (87,3; 94,8)
% séroodpovědi	73,8 (67,6; 79,4)	61,3 (54,5; 67,7)	83,8 (78,4; 88,4)	66,7 (60,3; 72,6)
hSBA GMT	28,8 (24,6; 33,7)	20,1 (16,7; 24,2)	48,9 (42,5; 56,3)	33,6 (28,2; 40,1)
Y	n = 229	n = 222	n = 229	n = 237
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	97,8 (95,0; 99,3)	86,9 (81,8; 91,1)	99,1 (96,9; 99,9)	94,5 (90,8; 97,0)
% séroodpovědi	88,2 (83,3; 92,1)	77,0 (70,9; 82,4)	94,8 (91,0; 97,3)	81,4 (75,9; 86,2)
hSBA GMT	49,8 (43,0; 57,6)	36,1 (29,2; 44,7)	95,1 (80,2; 113)	51,8 (42,5; 63,2)

*Identifikátor klinického hodnocení NCT03077438
n: počet účastníků dle sady analýz podle protokolu, s validními sérologickými výsledky. Počet účastníků se liší v závislosti na časových bodech a séroskupině.
95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.

Imunogenita u dětí a dospívajících od 10 do 17 let

Studie MET50 (NCT02199691) byla prováděna u účastníků, kteří dosud nedostali žádnou meningokokovou vakcínu, a hodnotila séroodpovědi po podání samotné vakcíny MenQuadfi, samotné vakcíny MenACWY-CRM, vakcíny MenQuadfi podané společně s Tdap a 4vHPV, nebo samotné Tdap a 4vHPV.

Studie MET43(NCT02842853) byla prováděna s cílem hodnotit imunogenitu MenQuadfi v porovnání s MenACWY-DT u dětí a dospívajících (ve věku od 10 do 17 let).

Tabulka 7: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí na vakcíny MenQuadfi a MenACWY-CRM nebo Men ACWY-DT 30 dní po očkování meningokokovou vakcínou u účastníků dosud neočkovaných ve věku 10 až 17 let (studie MET50* a MET43*)

	MET50		MET43	
Cílový parameter podle séroskupiny	MenQuadfi	MenACWY-CRM	MenQuadfi	MenACWY-DT
A	n = 463	n = 464	n = 1 097	n = 300
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	93,5 (90,9; 95,6)	82,8 (79,0; 86,1)	96,2 (94,9; 97,2)	89,0 (84,9; 92,3)
% séroodpovědi[*,*,#]	75,6 (71,4; 79,4)	66,4 (61,9; 70,7)	74,0 (71,3; 76,6)	55,3 (49,5; 61,0)

hSBA GMT	44,1 (39,2; 49,6)	35,2 (30,3; 41,0)	78 (71,4; 85,2)	44,2 (36,4; 53,7)
C	n = 462	n = 463	n = 1 097-1 098	n = 300
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	98,5 (96,9; 99,4)	76,0 (71,9; 79,8)	98,5 (97,5; 99,1)	74,7 (69,3; 79,5)
% séroodpovědi[**#]	97,2 (95,2; 98,5)	72,6 (68,3; 76,6)	95,6 (94,2; 96,8)	53,3 (47,5; 59,1)
hSBA GMT	387 (329; 456)	51,4 (41,2; 64,2)	504 (456; 558)	44,1 (33,7; 57,8)
W	n = 463	n = 464	n = 1 097	n = 300
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	99,1 (97,8; 99,8)	90,7 (87,7; 93,2)	98,3 (97,3; 99,0)	93,7 (90,3; 96,1)
% séroodpovědi[**#]	86,2 (82,7; 89,2)	66,6 (62,1; 70,9)	84,5 (82,2; 86,6)	72,0 (66,6; 77,0)
hSBA GMT	86,9 (77,8; 97,0)	36,0 (31,5; 41,0)	97,2 (88,3; 107)	59,2 (49,1; 71,3)
Y	n = 463	n = 464	n = 1 097	n = 300
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	97,2 (95,2; 98,5)	83,2 (79,5; 86,5)	99,1 (98,3; 99,6)	94,3 (91,1; 96,7)
% séroodpovědi[**#]	97,0 (95,0; 98,3)	80,8 (76,9; 84,3)	95,6 (94,2; 96,8)	85,7 (81,2; 89,4)
hSBA GMT	75,7 (66,2; 86,5)	27,6 (23,8; 32,1)	208 (189; 228)	80,3 (65,6; 98,2)

*Identifikátor klinického hodnocení NCT02199691 (MET) a a NCT02842853 (MET43)
n: počet účastníků dle sady analýz podle protokolu s validními sérologickými výsledky.
95% CI jednotlivé proporce vypočítán z exaktní binomické metody
**Postvakcinační hSBA titry ≥1:8 u účastníků s prevakcinačními titry <1:8 nebo alespoň 4krát vyšší titry hSBA od pre- k postvakcinačním titrům u účastnéků s prevakcinačními titry hSBA ≥ 1:8
Splněna kritéria non-inferiority

Studie MEQ00071 (NCT04490018) byla provedena u dětí a dospívajících, kteří buď dosud nebyli očkováni meningokokovou vakcínou nebo byli primárně imunizováni MenC vakcínami před dosažením dvou let věku a hodnotila imunitní odpověď na vakcíny MenQuadfi, samotné MenACWY TT, nebo vakcíny MenQuadfi společně podávané s Tdap-IPV a 9vHPV.

Tabulka 8: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí na vakcíny MenQuadfi a MenACWY-TT 30 dní po očkování u dětí a dospívajících dosud neočkovaných meningokokovou vakcínou a primárně imunizovaných MenC ve věku 10 až 17 let (studie MEQ00071*)

Cílový parametr podle séroskupiny	**MenQuadfi (95% CI)**	**MenACWY-TT (95% CI)**
A	n = 158-159	n = 159-160
% ≥ 1:8 (séroprotekce)**	97,5 (93,7; 99,3)	92,5 (87,3; 96,1)
% séroodpovědi	88,0 (81,9; 92,6)	75,5 (68,0; 81,9)

Cílový parametr podle séroskupiny	**MenQuadfi (95% CI)**	**MenACWY-TT (95% CI)**
hSBA GMT	78,2 (64,6; 94,7)	56,0 (44,0; 71,2)
C	n = 158-159	n = 160-161
% ≥ 1:8 (séroprotekce)**	100 (97,7; 100)	95,0 (90,4; 97,8)
% séroodpovědi	99,4 (96,5; 100)	88,8 (82,8; 93,2)
hSBA GMT	2 294 (1 675; 3 142)	619 (411; 931)
W	n = 159	n = 159
% ≥ 1:8 (séroprotekce)**	100 (97,7; 100)	98,8 (95,6; 99,8)
% séroodpovědi	93,1 (88,0; 96,5)	81,4 (74,5; 87,1)
hSBA GMT	134 (109; 164)	64,6 (52,5; 79,4)
Y	n = 158	n = 160
% ≥ 1:8 (séroprotekce)**	99,4 (96,5; 100)	98,1 (94,6; 99,6)
% séroodpovědi	98,7 (95,5; 99,8)	88,1 (82,1; 92,7)
hSBA GMT	169 (141; 202)	84.8 (68,3; 105)

*Identifikátor klinického hodnocení NCT04490018
n: počet účastníků dle sady analýz podle protokolu s validními sérologickými výsledky. Počet účastníků se liší v závislosti na časových bodech a séroskupině.
95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.
**Splněno kritérium non-inferiority.

V exploratorní analýze byla u nenáhodné podskupiny účastníků (n = 60) měřena imunitní odpověď a míra ochrany 6 a 30 dnů po současném podávání vakcíny MenQuadfi s Tdap-IPV a 9vHPV. Podíl účastníků se séroprotekcí pro séroskupinu A se během 6 dnů nezvýšil, zatímco většina účastníků měla séroprotekci proti séroskupinám C, W a Y (> 94 %). Po 30 dnech byly míry ochrany v této podskupině srovnatelné s celkovou studijní populací uvedenou v tabulce 8.

Odpověď u účastníků podle stavu očkování proti MenC
Séroodpověď po vakcinaci a hSBA GMT proti séroskupině C byla vyšší u účastníků dosud neočkovaných meningokokovou vakcínou, kteří dostali vakcínu MenQuadfi, než u účastníků, kteří dostali MenACWY-TT, přičemž míra séroprotekce měla rovněž vyšší tendenci. Mezi skupinami nebyly pozorovány žádné rozdíly v protilátkové odpovědi u účastníků primárně imunizovaných MenC.

Imunogenita u dospělých ve věku od 18 do 55 let

Studie MET43 (NCT02842853) též hodnotila imunogenitu vakcína MenQuadfi ve srovnání s vakcínou MenACWY-DT u dospělých ve věku 18 až 55 let.

Tabulka 9: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí na podání vakcín MenQuadfi a MenACWY-DT 30 dnů po vakcinaci dospělých ve věku 18 až 55 let, které dosud proti meningokoku nebyly očkovány (studie MET43*)

Cílový parametr podle séroskupiny	**MenQuadfi (95% CI)**		**MenACWY-DT (95% CI)**	
A	n = 1 406-1 408		n = 293	
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	93,5	(92,1; 94,8)	88,1	(83,8; 91,5)
% séroodpovědi**	73,5	(71,2; 75,8)	53,9	(48,0; 59,7)
hSBA GMT	106	(97,2; 117)	52,3	(42,8; 63,9)
C	n = 1 406-1 408		n = 293	
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	93,5	(92,0; 94,7)	77,8	(72,6; 82,4)
% séroodpovědi**	83,4	(81,4; 85,3)	42,3	(36,6; 48,2)
hSBA GMT	234	(210; 261)	37,5	(29,0; 48,5)
W	n = 1 408-1 410		n = 293	
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)
% séroodpovědi**	77,0	(74,7; 79,2)	50,2	(44,3; 56,0)
hSBA GMT	75,6	(68,7; 83,2)	33,2	(26,3; 42,0)
Y	n = 1 408-1 410		n = 293	
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	98,6	(97,8; 99,1)	81,2	(76,3; 85,5)
% séroodpovědi**	88,1	(86,3; 89,8)	60,8	(54,9; 66,4)
hSBA GMT	219	(200; 239)	54,6	(42,3; 70,5)

*Identifikátor klinického hodnocení NCT02842853
n: počet dle sady analýz podle protokolu, s validními sérologickými výsledky. Počet účastníků se liší v závislosti na časových bodech a séroskupině.
95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.
**Splněno kritérium non-inferiority.

Imunogenita u dospělých ve věku 56 let a starších

Imunogenita u dospělých ve věku ≥ 56 let (průměr 67,1 let, rozmezí 56,0–97,2 let) byla hodnocena ve studii MET49 (NCT02842866) porovnávající imunogenitu vakcíny MenQuadfi s polysacharidovou vakcínou MenACWY.

Tabulka 10: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí na podání vakcíny MenQuadfi a polysacharidové meningokokové vakcíny MenACWY 30 dnů po vakcinaci dospělých ve věku od 56 let, kteří dosud proti meningokoku nebyli očkováni (studie MET49*)

Cílový parametr podle séroskupiny	**MenQuadfi (95% CI)**		**Polysacharidová vakcína MenACWY (95% CI)**	
A	n = 433		n = 431	
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	89,4	(86,1; 92,1)	84,2	(80,4; 87,5)
% séroodpovědi**	58,2	(53,4; 62,9)	42,5	(37,7; 47,3)
hSBA GMT	55,1	(46,8; 65,0)	31,4	(26,9; 36,7)
C	n = 433		n = 431	
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	90,1	(86,9; 92,7)	71,0	(66,5; 75,2)
% séroodpovědi**	77,1	(72,9; 81,0)	49,7	(44,8; 54,5)

Cílový parametr podle séroskupiny	MenQuadfi (95% CI)		Polysacharidová vakcína MenACWY (95% CI)	
hSBA GMT	101	(83,8; 123)	24,7	(20,7; 29,5)
W	n = 433		n = 431	
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	77,4	(73,1; 81,2)	63,1	(58,4; 67,7)
% séroodpovědi**	62,6	(57,8; 67,2)	44,8	(40,0; 49,6)
hSBA GMT	28,1	(23,7; 33,3)	15,5	(13,0; 18,4)
Y	n = 433		n = 431	
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	91,7	(88,7; 94,1)	67,7	(63,1; 72,1)
% séroodpovědi**	74,4	(70,0; 78,4)	43,4	(38,7; 48,2)
hSBA GMT	69,1	(58,7; 81,4)	21,0	(17,4; 25,3)

*Identifikátor klinického hodnocení NCT02842866
n: počet účastníků sady analýz podle protokolu, s validními sérologickými výsledky.
95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.
**Splněno kritérium non-inferiority.

Perzistence imunitní odpovědi a odpověď na posilovací dávku vakcíny MenQuadfi u dětí ve věku 4 až 5 let

Studie MET62 (NCT03476135) hodnotila přetrvávání protilátek po základní dávce, imunogenitu a bezpečnost posilovací dávky vakcíny MenQuadfi u dětí ve věku 4-5 let. Tyto děti dostaly před 3 lety ve věku 12-23 měsíců jednu dávku základního očkování vakcíny MenQuadfi nebo MenACWY-TT jako součást fáze II studie MET54. Přetrvávání protilátek před posilovací dávkou vakcíny MenQuadfi a posilovací imunitní odpověď byly zhodnoceny podle vakcíny (MenQuadfi nebo MenACWY-TT), jež děti dostaly před 3 lety (viz tabulka 11).

Pro všechny séroskupiny byly 3leté GMT po základní dávce (D0 před posilovací dávkou) vyšší než GMT před základní dávkou, což svědčí o dlouhodobém přetrvávání imunitní odpovědi.

Tabulka 11: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí 30 dní po posilovacím očkování a přetrvávání u dětí (4-5 let) po základním očkování před 3 lety vakcínou MenQuadfi nebo MenACWY-TT ve studii MET54* – (studie MET62)**

Cílový parameter podle séroskupiny	Posilovací očkování vakcínou MenQuadfi u subjektů po základním očkování vakcínou MenQuadfi (95% CI)			Posilovací očkování vakcínou MenQuadfi u subjektů po základním očkování vakcínou MenACWY-TT (95% CI)			Posilovací očkování vakcínou MenQuadfi u subjektů po základním očkování vakcínou MenQuadfi + MenACWY-TT (95% CI)		
	Perzistence[#] n = 42		Posilovací očkování[$] n = 40	Perzistence[#] n = 49		Posilovací očkování[$] n = 44	Perzistence[#] n = 91		Posilovací očkování[$] n = 84
	D30-po základní dávce	3 roky po základní dávce (D0-před posilovací dávkou)		D30-po základní dávce	3 roky po základní dávce (D0-před posilovací dávkou)		D30-po základní dávce	3 roky po základní dávce (D0-před posilovací dávkou)	
A									
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	97,6 (87,4; 99,9)	66,7 (50,5; 80,4)	100 (91,2; 100)	89,8 (77,8; 96,6)	83,7 (70,3; 92,7)	100 (92,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	75,8 (65,7; 84,2)	100 (95,7; 100)

% Séroodpověď	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	95,5 (84,5; 99,4)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA GMT	83,3 (63,9; 109)	11,9 (8,11; 17,4)	763 (521; 1117)	49,6 (32,1; 76,7)	14,7 (10,7; 20,2)	659 (427; 1017)	63,0 (48,3; 82,2)	13,3 (10,5; 17,0)	706 (531; 940)
C									
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	100 (91,6; 100)	100 (91,6; 100)	100 (91,2; 100)	87,8 (75,2; 95,4)	57,1 (42,2; 71,2)	100 (92,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	76,9 (66,9; 85,1)	100 (95,7; 100)
% Séroodpověď	-	-	95,0 (83,1; 99,4)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA GMT	594 (445; 793)	103 (71,7; 149)	5894 (4 325; 8 031)	29,4 (20,1; 43,1)	11,6 (7,28; 18,3)	1 592 (1 165; 2 174)	118 (79,3; 175)	31,8 (21,9; 46,1)	2969 (2 293; 3 844)
W									
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	100 (91,6; 100)	97,6 (87,4; 99,9)	97,5 (86,8; 99,9)	95,9 (86,0; 99,5)	83,7 (70,3; 92,7)	100 (92,0; 100)	97,8 (92,3; 99,7)	90,1 (82,1; 95,4)	98,8 (93,5; 100)
% Séroodpověď	-	-	97,5 (86,8; 99,9)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	98,8 (93,5; 100)
hSBA GMT	71,8 (53,3; 96,7)	50,0 (35,9; 69,5)	2656 (1 601; 4 406)	40,1 (30,6; 52,6)	21,2 (14,6; 30,9)	3444 (2 387; 4 970)	52,5 (42,7; 64,5)	31,5 (24,2; 41,0)	3043 (2 248; 4 120)
Y									
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	100 (91,6; 100)	97,6 (87,4; 99,9)	100 (91,2; 100)	100 (92,7; 100)	89,8 (77,8; 96,6)	100 (92,0; 100)	100 (96,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	100 (95,7; 100)
% Séroodpověď	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	100 (95,7; 100)
hSBA GMT	105 (73,9; 149)	32,5 (24,8; 42,7)	2013 (1 451; 2 792)	75,8 (54,2; 106)	18,2 (13,8; 24,0)	2806 (2 066; 3 813)	88,1 (69,3; 112)	23,8 (19,4; 29,1)	2396 (1 919; 2 991)

* Identifikátor klinického hodnocení MET54 – NCT03205358. Tato studie byla provedena na batolatech ve věku 12-23 měsíců.

** Identifikátor klinického hodnocení MET62 – NCT03476135

$ n vypočteno pomocí sady analýz podle protokolu (PPAS) s validními sérologickými výsledky; posilovací dávka = D30 MET62.

n vypočteno pomocí úplné sady analýz pro perzistenci (FASP) s validními sérologickými výsledky; D30 po základní dávce = D30 MET54, 3 roky po základní dávce (D0 před posilovací dávkou) = D0 MET62.

Séroodpověď na vakcínu: titr je na počátku < 1:8 s titrem po očkování ≥ 1:16 nebo je titr na počátku ≥ 1:8 s ≥ 4-zvýšením po očkování.

95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.

<u>Perzistence imunitní odpovědi a odpověď na posilovací dávku vakcíny MenQuadfi u dětí ve věku 6 až 7 let</u>

Studie MEQ00073 (NCT04936685) hodnotila perzistenci protilátek po základní dávce, imunogenitu a bezpečnost posilovací dávky vakcíny MenQuadfi u dětí ve věku 6 až 7 let, které předtím dostaly základní dávku MenQuadfi před 5 lety v rámci studie MET51, když byly ve věku 12 až 23 měsíců (viz tabulka 12).

Pro všechny séroskupiny byly 5leté GMT po základní dávce (před posilovací dávkou) vyšší než GMT před základní dávkou, což svědčí o přetrvávání imunitní odpovědi.

Tabulka 12: Srovnání baktericidní protilátkové odpovědi 30 dní po přeočkování vakcínou MenQuadfi a perzistence u dětí (ve věku 6 až 7 let) po základním očkování vakcínou MenQuadfi před 5 lety ve studii MET51* – (studie MEQ00073)**

	Posilovací očkování vakcínou MenQuadfi u subjektů po základním očkování vakcínou MenQuadfi (95% CI)		
	Perzistence[#]		**Posilovací očkování[$]**
Cílový parametr podle séroskupiny	**D30 – po základní dávce n = 208**	**5 let po základní dávce (D0-před posilovací dávkou) n = 208**	**n = 88**
A			
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	90,4 (85,5; 94,0)	76,0 (69,6; 81,6)	98,9 (93,8; 100)
% Séroodpověď	-	-	93,2 (85,7; 97,5)
hSBA GMT	28,9 (24,5; 34,0)	14,5 (12,0; 17,5)	1 143 (820; 1 594)
C			
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	99,5 (97,4; 100)	85,1 (79,5; 89,6)	97,7 (92,0; 99,7)
% Séroodpověď	-	-	97,7 (92,0; 99,7)
hSBA GMT	1 315 (1 002; 1 724)	37,6 (29,8; 47,4)	8 933 (6 252; 12 764)
W			
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	83,7 (77,9; 88,4)	84,6 (79,0; 89,2)	100 (95,9; 100)
% Séroodpověď	-	-	98,9 (93,8; 100)
hSBA GMT	25,7 (21,3; 31,0)	30,7 (24,9; 37,9)	8 656 (6 393; 11 721)
Y			
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	92,3 (87,8; 95,5)	68,8 (62,0; 75,0)	100 (95,9; 100)
% Séroodpověď	-	-	98,9 (93,8; 100)
hSBA GMT	41,6 (35,0; 49,6)	12,7 (10,5; 15,4)	3 727 (2 908; 4 776)

* Identifikátor klinického hodnocení MET51 – NCT02955797. Tato studie byla provedena na batolatech ve věku 12-23 měsíců.

** Identifikátor klinického hodnocení MEQ00073 – NCT04936685.

n vypočteno pomocí úplné sady analýz pro perzistenci (FASP) s validními sérologickými výsledky; D30 po základní dávce = D30 MET51, 5 let po základní dávce (D0 před posilovací dávkou) = D0 MEQ00073.

$ n vypočteno pomocí sady analýz podle protokolu (PPAS1) s platnými sérologickými výsledky; posilovací dávka = D30 MEQ00073 5 let po základním očkování v MET51.

Séroodpověď na vakcínu: titr je na počátku < 1:8 s titrem po očkování ≥ 1:16 nebo je titr na počátku ≥ 1:8 s ≥ 4násobným zvýšením po očkování.

95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.

Odpověď u účastníků podle stavu očkování proti MenC před základním očkováním vakcínou MenQuadfi v MET51

Protilátkové odpovědi proti séroskupině C po podání posilovací dávky vakcíny MenQuadfi byly srovnatelné bez ohledu na stav očkování proti MenC během prvního roku života před základním očkováním vakcínou MenQuadfi o 5 let dříve v MET51.

Perzistence imunitní odpovědi a odpověď na posilovací dávku vakcíny MenQuadfi u dospívajících a dospělých ve věku 13 až 26 let

Studie MET59 (NCT04084769) hodnotila perzistenci protilátek po primární dávce, imunogenitu a bezpečnost posilovací dávky vakcíny MenQuadfi u dospívajících a dospělých ve věku 13 až 26 let, kteří obdrželi jednu dávku vakcíny MenQuadfi ve studii MET50 nebo MET43 nebo MenACWY-CRM ve studii MET50 nebo mimo klinické studie před 3-6 lety. Přetrvání protilátek před posilovací dávkou vakcíny MenQuadfi a posilovací imunitní odpověď byly hodnoceny podle vakcíny (MenQuadfi nebo MenACWY-CRM), jež účastníci dostali před 3-6 lety (viz tabulka 13).

Pro všechny séroskupiny byly 3-6leté GMT po základní dávce (D0 před posilovací dávkou) vyšší než GMT před základní dávkou, což svědčí o dlouhodobém přetrvávání imunitní odpovědi.

Tabulka 13: Srovnání baktericidní protilátkové odpovědi 6 a 30 dní po přeočkování a perzistence u dospívajících a dospělých (13 až 26 let), kteří byli před 3-6 lety očkováni vakcínou MenQuadfi nebo MenACWY-CRM ve studiích MET50*, MET43 nebo mimo studie Sanofi Pasteur - (studie MET59***).**

Cílový parametr podle séroskupiny	**Posilovací očkování vakcínou MenQuadfi u subjektů po základním očkování vakcínou MenQuadfi (95% CI)**				**Posilovací očkování vakcínou MenQuadfi u subjektů po základním očkování vakcínou MenACWY-CRM (95% CI)**			
	Perzistence^		**Posilovací očkování $**		**Perzistence^**		**Posilovací očkování $**	
	D30 – po základní dávce n = 376	**3-6 let po základní dávce (D0 – před posilovací dávkou n = 379-380**	**D06 – po posilovací dávce n = 46**	**D30 – po posilovací dávce n = 174**	**D30 – po základní dávce n = 132-133**	**3-6 let po základní dávce (D0- před posilovací dávkou n = 140**	**D06- po posilovací dávce n = 45**	**D30 – po posilovací dávce n = 176**
A								
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	94,7 (91,9; 96,7)	72,8 (68,0; 77,2)	91,3 (79,2; 97,6)	99,4 (96,8; 100)	81,2 (73,5; 87,5)	71,4 (63,2; 78,7)	95,6 (84,9; 99,5)	99,4 (96,9; 100)
% Séroodpověď	-	-	82,6 (68,6; 92,2)	94,8 (90,4; 97,6)	-	-	77,8 (62,9; 88,8)	93,2 (88,4; 96,4)
hSBA GMT	45,2 (39,9; 51,1)	12,5 (11,1; 14,1)	289 (133; 625)	502 (388; 649)	32,8 (25,0; 43,1)	11,6 (9,41; 14,3)	161 (93,0; 280)	399 (318; 502)
C								
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	98,1 (96,2; 99,2)	86,3 (82,4; 89,6)	100 (92,3; 100)	100 (97,9; 100)	74,2 (65,9; 81,5)	49,3 (40,7; 57,9)	97,8 (88,2; 99,9)	100 (97,9; 100)

% Séroodpověď	-	-	89,1 (76,4; 96,4)	97,1 (93,4; 99,1)	-	-	93,3 (81,7; 98,6)	98,9 (96,0; 99,9)
hSBA GMT	417 (348; 500)	37,5 (31,6; 44,5)	3 799 (2 504; 5 763)	3 708 (3 146; 4 369)	49,7 (32,4; 76,4)	11,0 (8,09; 14,9)	919 (500; 1 690)	2 533 (2 076; 3 091)
W								
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	100 (99,0; 100)	88,9 (85,3; 91,9)	100 (92,3; 100)	100 (97,9; 100)	93,2 (87,5; 96,9)	76,4 (68,5; 83,2)	100 (92,1; 100)	100 (97,9; 100)
% Séroodpověď	-	-	97,8 (88,5; 99,9)	97,7 (94,2; 99,4)	-	-	88,9 (75,9; 96,3)	98,9 (96,0; 99,9)
hSBA GMT	82,7 (73,6; 92,9)	28,8 (25,1; 33,0)	1 928 (1 187; 3 131)	2 290 (1 934; 2 711)	45,1 (34,3; 59,4)	14,9 (11,9; 18,6)	708 (463; 1 082)	2 574 (2 178; 3 041)
Y								
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	97,9 (95,9; 99,1)	81,8 (77,5; 85,5)	97,8 (88,5; 99,9)	100 (97,9; 100)	88,7 (82,1; 93,5)	52,1 (43,5; 60,7)	100 (92,1; 100)	100 (97,9; 100)
% Séroodpověď	-	-	95,7 (85,2; 99,5)	98,9 (95,9; 99,9)	-	-	91,1 (78,8; 97,5)	100 (97,9; 100)
hSBA GMT	91,0 (78,6; 105)	21,8 (18,8; 25,1)	1 658 (973; 2 826)	2 308 (1 925; 2 767)	36,1 (27,2; 47,8)	8,49 (6,50; 11,1)	800 (467; 1 371)	3 036 (2 547; 3 620)

*MET50 – Studie byla provedena u dospívajících (10-17 let).
**MET43 – Studie byla provedena u dětí, dospívajících a dospělých (10-55 let).
***MET59 – NCT04084769
$n vypočteno pomocí sady analýz podle protokolu (PPAS 1 a 2) s validními sérologickými výsledky; dávka po posilovací dávce = D06 nebo D30 MET59
^n vypočteno pomocí úplné sady analýz pro perzistenci (FASP) s validními sérologickými výsledky. Počet účastníků se liší v závislosti na časových bodech a séroskupině; po základní dávce = D30 MET50 nebo MET43, 3-6 let po základní dávce (před posilovací dávkou) = D0 MET59.
Séroodpověď na vakcínu: titr je na počátku < 1:8 s titrem po očkování ≥ 1:16 nebo je titr na počátku ≥ 1:8 s ≥ 4násobným zvýšením po očkování.
95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.

Perzistence imunitní odpovědi a posilovací reakce MenQuadfi u dospělých ve věku 59 let a starších

Studie MEQ00066 (NCT04142242) hodnotila přetrvávání protilátek po základní dávce, imunogenitu a bezpečnost posilovací dávky vakcíny MenQuadfi u dospělých ve věku ≥ 59 let, kteří před ≥ 3 lety obdrželi jednu dávku vakcíny MenQuadfi nebo MenACWY-PS ve studii MET49 nebo MET44.

3letá perzistence
Perzistence protilátek před posilovací dávkou vakcíny MenQuadfi a posilovací imunitní odpověď byly hodnoceny podle vakcíny (MenQuadfi nebo MenACWY-PS), kterou dospělí dostali před 3 lety ve studii MET49 (tabulka 14).

U obou skupin se základním očkováním byly 3leté GMT po základní dávce (před posilovací dávkou) vyšší než GMT před základní dávkou u séroskupin C, W a Y (což svědčí o dlouhodobém přetrvávání imunitní odpovědi u těchto séroskupin) a u séroskupiny A byly srovnatelné.

Tabulka 14: Srovnání baktericidní protilátkové odpovědi 6 a 30 dní po přeočkování a perzistence u dospělých (≥59 let), kteří podstoupili před 3 lety ve studii MET49* základní očkování vakcínou MenQuadfi nebo MenACWY-PS - (studie MEQ00066#)

Cílový parameter podle séroskupiny	Posilovací očkování vakcínou MenQuadfi u subjektů po základním očkování vakcínou MenQuadfi (95% CI)				Posilovací očkování vakcínou MenQuadfi u subjektů po základním očkování vakcínou MenACWY-PS (95% CI)			
	Perzistence^		Posilovací očkování $		Perzistence^		Posilovací očkování $	
	D30 - po základní dávce n = 214	3 roky po základní dávce (D0 - před posilovací dávkou) n = 214	D06 - po posilovací dávce n = 58	D30 - po posilovací dávce n = 145	D30 po základní dávce n = 169	3 roky po základní dávce (D0- před posilovací dávkou) n = 169	D06 - po posilovací dávce n = 62	D30 - po posilovací dávce n = 130
A								
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	89,6 (84,7; 93,4)	65,0 (58,2; 71,3)	91,4 (81,0; 97,1)	93,8 (88,5; 97,1)	85,7 (79,5; 90,6)	65,7 (58,0; 72,8)	72,6 (59,8; 83,1)	87,7 (80,8; 92,8)
% Séroodpověď	-	-	36,2 (24,0; 49,9)	79,3 (71,8; 85,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	60,8 (51,8; 69,2)
hSBA GMT	48,9 (39,0; 61,5)	12,2 (10,2; 14,6)	43,7 (26,5; 71,9)	162 (121; 216)	37,7 (29,3; 48,7)	11,6 (9,53; 14,1)	13,1 (9,60; 17,8)	56,6 (41,5; 77,2)
C								
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	88,2 (83,1; 92,2)	73,4 (66,9; 79,2)	98,3 (90,8; 100)	99,3 (96,2; 100)	71,4 (64,0; 78,1)	47,9 (40,2; 55,7)	51,6 (38,6; 64,5)	85,3 (78,0; 90,9)
% Séroodpověď	-	-	77,6 (64,7; 87,5)	93,1 (87,7; 96,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	55,0 (46,0; 63,8)
hSBA GMT	84,8 (64,0; 112)	17,7 (14,3; 21,9)	206 (126; 339)	638 (496; 820)	26,7 (19,8; 36,0)	8,47 (6,76; 10,6)	11,1 (7,17; 17,1)	56,0 (39,7; 78,9)
W								
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	78,8 (72,6; 84,1)	66,8 (60,1; 73,1)	89,7 (78,8; 96,1)	98,6 (95,1; 99,8)	60,1 (52,3; 67,6)	39,6 (32,2; 47,4)	46,8 (34,0; 59,9)	80,8 (72,9; 87,2)

% Séroodpověď	-	-	70,7 (57,3; 81,9)	90,3 (84,3; 94,6)	-	-	6,5 (1,8; 15,7)	49,2 (40,4; 58,1)
hSBA GMT	28,0 (22,2; 35,3)	14,2 (11,6; 17,4)	118 (64,0; 216)	419 (317; 553)	14,7 (11,0; 19,8)	6,54 (5,28; 8,11)	9,89 (6,45; 15,2)	31,0 (22,6; 42,6)
Y								
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	92,5 (88,0; 95,6)	68,2 (61,5; 74,4)	94,8 (85,6; 98,9)	100 (97,5; 100)	65,5 (57,8; 72,6)	40,8 (33,3; 48,6)	45,2 (32,5; 58,3)	81,5 (73,8; 87,8)
% Séroodpověď	-	-	72,4 (59,1; 83,3)	92,4 (86,8; 96,2)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	49,2 (40,4; 58,1)
hSBA GMT	65,3 (51,8; 82,2)	15,3 (12,3; 19,1)	151 (83,4; 274)	566 (433; 740	19,6 (14,4; 26,7)	7,49 (5,72; 9,82)	11,1 (6,31; 19,4)	40,5 (29,0; 56,4)

* Identifikátor klinického hodnocení: NCT02842866
# Identifikátor klinického hodnocení: NCT04142242
^n vypočteno pomocí úplné sady analýz pro perzistenci (FASP) s validními sérologickými výsledky; po základní dávce = D30 MET49, 3 roky po základní dávce (před posilovací dávkou) = D0 MEQ00066
$n vypočteno pomocí sady analýz podle protokolu 2 a 1 (PPAS2 a PPAS1) s validními sérologickými výsledky. Posilovací dávka = D06 nebo D30 MEQ00066.
Séroodpověď na vakcínu - titr je na počátku < 1:8 s titrem po očkování ≥ 1:16 nebo je titr na počátku ≥ 1:8 s ≥ 4násobným zvýšením po očkování.
95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.

5letá perzistence
U podskupiny dospělých (n=52), u kterých byla hodnocena perzistence protilátek po 3 letech a nedostali posilovací dávku, byla znovu posouzena perzistence protilátek po 5 letech, kdy dostali posilovací dávku vakcínou MenQuadfi. U účastníků očkovaných vakcínou MenQuadfi měly u séroskupin C, W a Y hodnoty hSBA GMT 5 let po základní dávce vyšší trend než hodnoty GMT před základním očkováním (a byly srovnatelné pro séroskupinu A). Po posilovací dávce vakcínou MenQuadfi byla u účastníků očkovaných vakcínou MenQuadfi míra séroprotekce 100 % pro séroskupiny A, C a Y a 95,0 % pro séroskupinu W a 87,5 %, 62,5 %, 87,5 % a 68,8 % pro séroskupiny A, C, W a Y, v tomto pořadí, pro ty, kteří byli očkováni MenACWY-PS. Kromě toho byly hodnoty hSBA GMT a míra séroodpovědi vyšší nebo měly vyšší trend u všech séroskupin u účastníků očkovaných vakcínou MenQuadfi ve srovnání s těmi, kteří byli očkováni MenACWY-PS.

6-7letá perzistence
Perzistence protilátek 6–7 let po základním očkování dospělých byla ve studii MET44 hodnocena buď pro vakcínu MenQuadfi nebo vakcínu MenACWY-PS (tabulka 15).

6-7leté hodnoty GMT po základním očkování byly vyšší než před podáním základní dávky pro séroskupiny C, W a Y u dospělých, kteří byli imunizováni vakcínou MenQuadfi, což svědčí o dlouhodobém přetrvávání imunitní odpovědi u těchto séroskupin, a byly srovnatelné pro séroskupinu A.

Tabulka 15: Srovnání perzistence baktericidních protilátek u dospělých (≥59 let) po základním očkování vakcínou MenQuadfi nebo MenACWY-PS před 6-7 lety v MET44^ – (studie MEQ00066#)

	Základní očkování vakcínou MenQuadfi (95% CI)	**Základní očkování vakcínou MenACWY-PS (95% CI)**

Cílový parameter podle séroskupiny	D30 - po základní dávce $ n = 59	6-7 let po základní dávce# n = 59	D30 - po základní dávce $ n = 26	6-7 let po základní dávce # n = 26
A				
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	91,4 (81,0; 97,1)	55,9 (42,4; 68,8)	76,9 (56,4; 91,0)	50,0 (29,9; 70,1)
GMT	48,0 (30,6; 75,4)	9,00 (6,44; 12,6)	27,3 (13,8; 54)	9,64 (5,18; 17,9)
C				
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	74,1 (61,0; 84,7)	59,3 (45,7; 71,9)	76,9 (56,4; 91,0)	42,3 (23,4; 63,1)
GMT	52,2 (27,4; 99,7)	11,9 (7,67; 18,5)	23,9 (11,9; 48,1)	7,58 (4,11; 14,0)
W				
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	75,9 (62,8; 86,1)	66,1 (52,6; 77,9)	73,1 (52,2; 88,4)	38,5 (20,2; 59,4)
GMT	31,2 (18,8; 52,0)	11,9 (7,97; 17,8)	18,8 (10,1; 34,9)	4,95 (3,39; 7,22)
Y				
% ≥ 1:8 (Séroprotekce)	81,0 (68,6; 90,1)	59,3 (45,7; 71,9)	73,1 (52,2; 88,4)	46,2 (26,6; 66,6)
GMT	45,8 (26,9; 78,0)	11,2 (7,24; 17,5)	25,9 (12,4; 53,8)	7,19 (4,09; 12,6)

^Identifikátor klinického hodnocení: NCT01732627
Identifikátor klinického hodnocení: NCT04142242
n: počet účastníků dle úplné sady analýz pro perzistenci (FASP) s platnými sérologickými výsledky.
$ po základní dávce = D30 ve MET44
# 6-7 let po základní dávce = D0 MEQ00066
95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.

Odpověď na posilovací očkování u dospívajících a dospělých ve věku nejméně 15 let, kteří byli očkováni jinými vakcínami MenACWY

Studie MET56 (NCT02752906) porovnávala imunogenitu posilovací dávky vakcíny MenQuadfi s posilovací dávkou vakcíny MenACWY-DT u účastníků ve věku nejméně 15 let. Těmto účastníkům bylo o 4 až 10 let dříve provedeno základní očkování kvadrivalentní meningokokovou konjugovanou vakcínou (MenACWY-CRM (11,3 %) nebo MenACWY-DT (86,3 %)).

Na počátku studie byly séroprotekce hSBA a GMT pro séroskupiny A, C, W a Y podobné.

Tabulka 16: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí na podání vakcíny MenQuadfi a MenACWY-DT u účastníků ve věku nejméně 15 let, kterým byla před 4 až 10 lety podána vakcína MenACWY-CRM nebo MenACWY-DT 30 dnů po posilovací vakcinaci (studie MET56*)

Cílový parametr podle séroskupiny	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
A	n = 384		n = 389	
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	100,0	(99,0; 100,0)	99,0	(97,4; 99,7)
% séroodpovědi**	92,2	(89,0; 94,7)	87,1	(83,4; 90,3)
hSBA GMT	497	(436; 568)	296	(256; 343)
C	n = 384		n = 389	
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	99,5	(98,1; 99,9)	99,0	(97,4; 99,7)

Cílový parametr podle séroskupiny	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
% séroodpovědi**	97,1	(94,9; 98,6)	91,8	(88,6; 94,3)
hSBA GMT	2 618	(2 227; 3 078)	599	(504; 711)
W	n = 384		n = 389	
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	100,0	(99,0; 100,0)	99,7	(98,6; 100,0)
% séroodpovědi**	98,2	(96,3; 99,3)	90,7	(87,4; 93,4)
hSBA GMT	1 747	(1 508; 2 025)	723	(614; 853)
Y	n = 384		n = 389	
% ≥ 1:8 (séroprotekce)	99,7	(98,6; 100,0)	99,5	(98,2; 99,9)
% séroodpovědi**	97,4	(95,3; 98,7)	95,6	(93,1; 97,4)
hSBA GMT	2 070	(1 807; 2 371)	811	(699; 941)

*Identifikátor klinického hodnocení NCT02752906
n: počet subjektů dle sady analýz podle protokolu, s validními sérologickými výsledky.
95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.
**Splněno kritérium non-inferiority.

Imunogenita po dvou dávkách vakcíny MenQuadfi ve 3 a 12-13 měsících věku u kojenců, kteří dostali vakcínu Bexsero během prvního roku života.

Studie MET52 (NCT0362720) hodnotila imunogenitu vakcíny MenQuadfi u kojenců očkovaných vakcínou Bexsero ve 2 a 4 měsících věku a vakcínou MenQuadfi ve 3 měsících a posilovací dávkou MenQuadfi podanou ve 12-13 měsících věku s nebo bez vakcíny Bexsero (n=347). Procento účastníků, kteří dosáhli séroprotekce (titry hSBA ≥1:8) 30 dní po podání posilovací dávky vakcíny MenQuadfi samotné nebo podávané současně s vakcínou Bexsero ve 12-13 měsících, bylo 99,4 % – 100 % pro všechny čtyři séroskupiny; imunitní odpověď na vakcínu Bexsero nebyla hodnocena. Je třeba poznamenat, že 59,1 % hodnocených účastníků mělo titry hSBA ≥1:8 proti séroskupině A, 25,9 % proti séroskupině C, 22,2 % proti séroskupině Y a 8,3 % proti séroskupině W před prvním podáním vakcíny MenQuadfi ve věku 3 měsíců. Zůstává nejasné, zda to bylo způsobeno pravděpodobnou zkříženou reaktivitou s hSBA po očkování vakcínou Bexsero ve věku 2 měsíců nebo vnějším vlivem, protože před prvním očkováním vakcínou Bexsero nebyly odebrány žádné vzorky pro stanovení výchozích hladin.

Předčasně narozené děti

Ve studii MET42 byly porovnány imunitní odpovědi vyvolané vakcínou MenQuadfi, která byla podána ve třech základních dávkách ve věku 2, 4 a 6 měsíců a následně byla podána posilovací dávka ve druhém roce života, u kojenců s anamnézou předčasného narození (31 až < 37 týdnů gestačního věku) a kojenců narozených v termímu (tabulka 17).

Tabulka 17: Míry séroprotekce (titry hSBA ≥1:8) u kojenců s anamnézou předčasného narození vs kojenců narozených v termínu (studie MET42)

Séroskupina	Časový bod studie	Předčasně narození (GA 31 až <37 týdnů)		Narození v termínu (GA ≧37 týdnů)	
		Skupina 1a* (n=45)	Skupina 1b** (n=26)	Skupina 1a* (n=602)	Skupina 1b** (n=269)

A	D30 po sérii základního očkování	65,7 (47,8; 80,9)	85,7 (63,7; 97,0)	78,1 (74,3; 81,6)	76,3 (70,3;81,5)
	D0 před posilovací dávkou	57,1 (41,0; 72,3)	62,5 (40,6; 81,2)	59,1 (55,0; 63,2)	55,6 (49,3; 61,7)
	D30 po posilovací dávce	88,9 (73,9; 96,9)	84,2 (60,4; 96,6)	87,6 (84,7; 90,1)	93,2 (89,4; 95,9)
C	D30 po sérii základního očkování	100 (90,5; 100)	100 (84,6; 100)	99,0 (97,7; 99,7)	98,7 (96,3; 99,7)
	D0 před posilovací dávkou	91,1 (78,8; 97,5)	73,1 (52,2; 88,4)	93,1 (90,7; 95,0)	84,7 (79,8; 88,8)
	D30 po posilovací dávce	100 (91,0; 100)	100 (80,5; 100)	99,4 (98,3; 99,8)	99,3 (97,4; 99,9)
W	D30 po sérii základního očkování	100 (91,0; 100)	91,7 (73,0; 99,0)	98,7 (97,3; 99,5)	98,4 (95,9; 99,6)
	D0 před posilovací dávkou	97,8 (88,2; 99,9)	88,5 (69,8; 97,6)	97,2 (95,5; 98,3)	95,9 (92,8; 97,9)
	D30 po posilovací dávce	100 (90,5; 100)	100 (81,5; 100)	99,3 (98,3; 99,8)	100 (98,6; 100)
Y	D30 po sérii základního očkování	100 (91,0; 100)	95,2 (76,2; 99,9)	98,5 (97,0; 99,3)	98,7 (96,4; 99,7)
	D0 před posilovací dávkou	97,6 (87,4; 99,9)	92,3 (74,9; 99,1)	96,8 (95,0; 98,1)	95,9 (92,8; 97,9)
	D30 po posilovací dávce	100 (91,0; 100)	100 (81,5; 100)	99,0 (97,9; 99,6)	99,3 (97,4; 99,9)

*Skupina 1a: vakcína MenQuadfi a rutinní vakcína ve věku 2, 4, 6 a 12-15 měsíců.
**Skupina 1b: vakcína MenQuadfi ve věku 2, 4, 6 a 15-18 měsíců a rutinní vakcíny ve věku 2, 4, 6, 12-15 měsíců a 15-18 měsíců.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje o bezpečnosti neodhalily na základě studie vývojové a reprodukční toxicity provedené u samic králíka žádná zvláštní rizika pro člověka.

Podání vakcíny MenQuadfi samicím králíků v plné humánní dávce neprokázalo žádné účinky na páření, plodnost samic, žádný teratogenní potenciál a žádný účinek na pre- nebo postnatální vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Trihydrát natrium-acetátu (E 262)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Nejsou-li k dispozici studie kompatibility, tento léčivý přípravek se nesmí míchat s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 ºC až 8 ºC).
Chraňte před mrazem.

Stabilitní data ukazují, že jsou složky vakcíny stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 72 hodin. Po tomto časovém období má být vakcína MenQuadfi podána nebo zlikvidována. Tato data slouží pouze jako návod pro zdravotnické pracovníky v případě, že dojde k dočasným teplotním výkyvům při skladování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Roztok v čiré injekční lahvičce z borosilikátového skla třídy I, s 13mm chlorbutylovou zátkou a odtrhovacím uzávěrem.

Balení po 1, 5 nebo 10 jednodávkových (0,5 ml) injekčních lahvičkách.
Balení 1 jednodávkové (0,5 ml) injekční lahvičky spolu s 1 prázdnou injekční stříkačkou luer-lok (polypropylen) na jedno použití s pístovou zátkou (syntetický elastomer) a 2 samostatnými jehlami (nerezová ocel) s krytem jehly (polypropylen).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vakcínu je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda se v ní nenacházejí jakékoliv částice a/nebo zda nedošlo ke změně fyzikálních vlastností (nebo zbarvení). Pokud si jakýchkoli cizích částic a/nebo změny fyzikálních vlastností všimnete, vakcínu zlikvidujte.

Příprava

Balení po 1, 5 nebo 10 jednodávkových (0,5 ml) injekčních lahvičkách

Odstraňte odtrhovací uzávěr z injekční lahvičky a za pomoci vhodné injekční stříkačky a jehly odeberte z injekční lahvičky 0,5 ml roztoku, přičemž se ujistěte, že roztok před injekcí neobsahuje žádné vzduchové bubliny.

Balení 1 jednodávkové (0,5 ml) injekční lahvičky spolu s 1 prázdnou injekční stříkačkou na jedno použití a 2 jehlami
Specifické pokyny pro injekční stříkačku luer-lok:
Chcete-li jehlu připojit k injekční stříkačce, jemně otočte jehlu ve směru hodinových ručiček do stříkačky, dokud neucítíte mírný odpor. Před aplikací injekce odstraňte odtrhovací uzávěr z injekční lahvičky a odeberte z injekční lahvičky 0,5 ml roztoku, přičemž se ujistěte, že roztok před injekcí neobsahuje žádné vzduchové bubliny. K podání vakcíny musí být použita nová jehla.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. listopadu 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 02. července 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Sanofi Vaccines US Inc.
One Discovery Drive
Swiftwater PA 18370
Spojené státy americké

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Sanofi-Aventis Zrt.
Building DC5
Campona utca 1.
Budapešť, 1225
Maďarsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MenQuadfi injekční roztok
Konjugovaná vakcína proti meningokokům skupiny A, C, W a Y
MenACWY

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 10 mikrogramů polysacharidu z každé skupiny *Neisseria meningitidis:* A, C, W a Y (konjugovaného na 55 mikrogramů proteinového nosiče tetanického toxoidu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, trihydrát natrium-acetátu (E 262), voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok
1 jednodávková (0,5 ml) injekční lahvička
5 jednodávkových (0,5 ml) injekčních lahviček
1 jednodávková (0,5 ml) injekční lahvička + 1 injekční stříkačka + 2 jehly
10 jednodávkových (0,5 ml) injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intramuskulární použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1483/001 - 1 jednodávková injekční lahvička
EU/1/20/1483/002 - 5 jednodávkových injekčních lahviček
EU/1/20/1483/003 - 1 jednodávková injekční lahvička + 1 prázdná injekční stříkačka na jedno použití + 2 jehly
EU/1/20/1483/004 - 10 jednodávkových injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

MenQuadfi injekční roztok
Konjug. proti mening. A, C, W, Y
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 dávka (0,5 ml)

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

MenQuadfi injekční roztok
Konjugovaná vakcína proti meningokokům skupiny A, C, W a Y

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude tato vakcína Vám nebo Vašemu dítěti podána, protože obsahuje pro Vás nebo Vaše dítě důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte ji žádné další osobě.
- Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína MenQuadfi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vám nebo Vašemu dítěti vakcína MenQuadfi podána
3. Jak se vakcína MenQuadfi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu MenQuadfi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína MenQuadfi a k čemu se používá

MenQuadfi (MenACWY) je vakcína, kterou lze podat jedincům od 6 týdnů věku.

MenQuadfi pomáhá chránit proti infekcím způsobeným druhem bakterie (choroboplodnými zárodky) nazývané *Neisseria meningitidis*, konkrétně proti typům A, C, W a Y.

Bakterie *Neisseria meningitis* (také nazývané meningokoky) se mohou přenášet z člověka na člověka a mohou vyvolat závažné a někdy i život ohrožující infekce, například:
- meningitidu – zánět tkání obklopujících mozek a míchu;
- septikémii – infekci krve.

Obě infekce mohou vyústit v závažné onemocnění s dlouhodobými následky nebo i možným úmrtím.

Vakcína MenQuadfi se musí používat v souladu s oficiálními národními doporučeními.

Jak vakcína působí
Vakcína MenQuadfi stimuluje přirozenou obranu (imunitní systém) očkovaného jedince k tvorbě ochranných protilátek proti bakteriím.

Vakcína MenQuadfi pomáhá chránit pouze proti onemocněním způsobeným typy A, C, W a Y bakterie *Neisseria meningitidis*.
- Nechrání proti infekcím způsobeným jinými typy bakterie *Neisseria meningitidis.*
- Nechrání proti meningitidě nebo septikémii způsobeným jinými bakteriemi nebo viry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude vakcína MenQuadfi podána

Nepoužívejte vakcínu MenQuadfi, jestliže Vy nebo Vaše dítě
- jste alergický(á/é) na léčivé látky nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6), nebo pokud jste měl(a)/Vaše dítě mělo předchozí alergickou reakci na tuto vakcínu.

Nejste-li si jistý(á), poraďte se před tím, než Vám nebo Vašemu dítěti bude podána vakcína MenQuadfi, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření
Před očkováním vakcínou MenQuadfi se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud Vy nebo Vaše dítě máte:
- infekci s vysokou tělesnou teplotou (přes 38 °C). V takovém případě bude očkování odloženo na dobu, kdy bude infekce pod kontrolou. U lehké infekce, například nachlazení, není třeba očkování odkládat. Promluvte si však nejprve se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.
- problém s krvácivostí nebo se Vám nebo Vašemu dítěti snadno dělají modřiny.
- pokud jste Vy nebo Vaše dítě někdy při aplikaci injekce omdlel(a/o). Mdloba, někdy následovaná pádem, se může vyskytnout po aplikaci injekce, nebo dokonce i před ní (většinou u dospívajících).
- slabý imunitní systém (například vlivem infekce HIV, jiného onemocnění nebo užívání léku ovlivňujícího imunitní systém), protože očkování vakcínou MenQuadfi pro Vás nebo Vaše dítě nemusí být přínosné.

Pokud se něco z výše uvedeného vztahuje na Vás nebo na Vaše dítě (nebo pokud si nejste jistý(á), zda se vztahuje), promluvte si před tím, než Vám nebo Vašemu dítěti bude podána vakcína MenQuadfi, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Stejně jako každá jiná vakcína, ani MenQuadfi nemusí plně ochránit všechny očkované osoby.

Další léčivé přípravky a MenQuadfi
Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste Vy nebo Vaše dítě v nedávné době užíval(a/o) nebo které možná budete Vy nebo Vaše dítě užívat, včetně volně prodejných léků.

Zejména informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud Vy nebo Vaše dítě užíváte nějaké léky, které ovlivňují Váš imunitní systém nebo imunitní systém Vašeho dítěte, například:
- vysoké dávky kortikosteroidů;
- chemoterapie.

Vakcínu MenQuadfi lze podat při jedné návštěvě současně s jinými vakcínami, ale do jiného místa vpichu.

U kojenců lze vakcínu MenQuadfi podávát současně s kombinovanou vakcínou proti záškrtu – tetanu - černému kašli (acelulární) (DTaP) - inaktivovanému polioviru (IPV) – hepatitidě B (HepB) - *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) (DTaP-IPV-HepB-Hib), s vakcínou proti rotavirům a s 10valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou (PCV10).

U batolat ve věku 12- 23 měsíců lze vakcínu MenQuadfi podávat současně s vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR) a vakcínou proti planým neštovicím (V), DTaP vakcínami (včetně

kombinovaných vakcín DTaP s IPV, HepB a Hib, jako je vakcína DTaP-IPV-HepB-Hib), vakcínou PCV10 a PCV13 (13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou).

U jedinců od 12 měsíců věku nebyl pozorován žádný vliv na imunitní odpověď na vakcínu MenQuadfi při podávání s vakcínou proti meningokokům séroskupiny B.

U dětí a dospívajících ve věku 10 až 17 let lze vakcínu MenQuadfi podat s vakcínou proti záškrtu, tetanu, černému kašli (acelulární) (Tdap) nebo Tdap a inaktivovanou vakcínou proti polioviru (Tdap-IPV), 4valentní vakcínou proti papilomaviru (4vHPV) nebo 9valentní HPV vakcínou (9vHPV).

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná, kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než dostanete vakcínu MenQuadfi.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Není pravděpodobné, že by vakcína MenQuadfi ovlivnila Vaši schopnost řídit dopravní prostředky, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Pokud se ale necítíte dobře, neřiďte dopravní prostředky, nejezděte na kole ani neobsluhujte žádné stroje.

Vakcína MenQuadfi obsahuje sodík.
Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se vakcína MenQuadfi používá

Vakcínu MenQuadfi podává lékař nebo zdravotní sestra formou 0,5ml injekce do svalu. Podává se do paže nebo stehna podle věku a množství svalů, které Vy nebo Vaše dítě máte.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína MenQuadfi nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud Vy nebo Vaše dítě budete mít jakýkoli z těchto příznaků po očkování:
- svědivá kožní vyrážka;
- obtíže při dýchání, dušnost;
- otok tváře, rtů, hrdla nebo jazyka.

Okamžitě kontaktujte lékaře nebo jiného zdravotníka nebo jděte na pohotovost v nejbližší nemocnici. Může se jednat o známky alergické reakce.

Nežádoucí účinky u dětí (od 2 let věku), dospívajících a dospělých

Velmi časté (mohou se objevit u více než u 1 z 10 očkovaných)
- bolest v místě podání injekce
- bolest svalů
- bolest hlavy
- pocit celkové indispozice

Časté (mohou se objevit až u 1 z 10 očkovaných)
- zarudnutí nebo otok v místě podání injekce
- horečka

Méně časté (mohou se objevit až u 1 ze 100 očkovaných)
- svědění, teplo, tvorba modřiny nebo kožní vyrážka v místě podání injekce
- zvracení
- závratě
- pocit na zvracení
- únava (pocit únavy)

Vzácné (mohou se objevit až u 1 z 1 000 očkovaných)
- zvětšení lymfatických uzlin
- průjem
- bolest žaludku
- kopřivka
- svědění
- kožní vyrážka
- bolest v rukou nebo nohou
- zimnice
- bolest v podpažní jamce
- zatvrdnutí v místě vpichu

Velmi vzácné (mohou se objevit až u 1 z 10 000 očkovaných)
- náhlé, závažné alergické reakce s obtížemi při dýchání, kopřivkou, otokem tváře a hrdla, rychlým srdečním tepem, závratěmi, slabostí, pocením a ztrátou vědomí

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)
- alergická reakce
- epileptické záchvaty (křeče) s horečkou nebo bez horečky
- zánět hluboké kožní tkáně v místě podání injekce

Okamžitě kontaktujte lékaře nebo jiného zdravotníka nebo jděte na pohotovost v nejbližší nemocnici. Může se jednat o známky alergické reakce.

Nežádoucí účinky u kojenců a batolat ve věku od 6 týdnů do 23 měsíců

Velmi časté (mohou se objevit u více než 1 z 10 očkovaných)
- podrážděnost
- pláč
- citlivost v místě podání injekce
- ospalost
- ztráta chuti k jídlu
- zarudnutí v místě podání injekce
- horečka
- otok v místě podání injekce
- zvracení (vyskytuje se méně často u batolat od 12 do 23 měsíců)

Časté (mohou se objevit až u 1 z 10 očkovaných)
- modřina
- průjem (vyskytuje se méně často u kojenců při zahájení očkování od 6 týdnů do 11 měsíců věku)

Méně časté (mohou se objevit až u 1 ze 100 očkovaných)
- krvácení v místě podání injekce
- zatvrdnutí nebo vyrážka v místě podání injekce
- teplo v místě podání injekce
- vyrážka
- svědění v místě podání injekce (vyskytuje se méně často u kojenců při zahájení očkování od 6 týdnů do 11 měsíců věku)
- kopřivka (vyskytuje se méně často u kojenců při zahájení očkování od 6 týdnů do 11 měsíců věku)
- potíže se spánkem (vyskytuje se méně často u kojenců při zahájení očkování od 6 týdnů do 11 měsíců věku)

Vzácné (mohou se objevit až u 1 z 10 000 očkovaných)
- malé krevní skvrny pod kůží
- zarudnutí kůže
- zrudnutí

Velmi vzácné (mohou se objevit až u 1 z 10 000 očkovaných)
- náhlé, závažné alergické reakce s obtížemi při dýchání, kopřivkou, otokem tváře a hrdla, rychlým srdečním tepem, závratěmi, slabostí, pocením a ztrátou vědomí

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)
- alergická reakce
- epileptické záchvaty (křeče) s horečkou nebo bez horečky
- zánět hluboké kožní tkáně v místě podání injekce

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu MenQuadfi uchovávat

Uchovávejte tuto vakcínu mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tuto vakcínu po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína MenQuadfi obsahuje

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:

- Léčivými látkami jsou
  - *Neisseriae meningitidis* classis A polysaccharidum[1] 10 mikrogramů
  - *Neisseriae meningitidis* classis C polysaccharidum[1] 10 mikrogramů
  - *Neisseriae meningitidis* classis Y polysaccharidum[1] 10 mikrogramů
  - *Neisseriae meningitidis* classis W polysaccharidum[1] 10 mikrogramů
  - [1]Konjugovaný na proteinový nosič tetanického toxoidu 55 mikrogramů

- Dalšími složkami jsou
  - chlorid sodný
  - trihydrát natrium-acetátu (E 262)
  - voda pro injekci

Jak vakcína MenQuadfi vypadá a co obsahuje toto balení
MenQuadfi je čirý bezbarvý injekční roztok.
MenQuadfi se dodává v balení obsahujícím 1, 5 nebo 10 jednodávkových (0,5 ml) injekčních lahviček a v balení obsahujícím 1 jednodávkovou (0,5 ml) injekční lahvičku spolu s 1 prázdnou injekční stříkačkou na jedno použití a 2 jehlami.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

Výrobce
Sanofi Winthrop Industrie
Voie de l'Institut
Park Industriel d'Incarville
BP 101
27100 Val de Reuil
Francie

Sanofi-Aventis Zrt.
Building DC5
Campona utca 1.
Budapešť, 1225
Maďarsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium

Lietuva
Swixx Biopharma UAB

Tél/Tel: +32 2 710.54.00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf.: +45 4516 7000

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.

Tel: +370 5 236 91 40

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

Magyarország
sanofi-aventis zrt
Tel.: +36 1 505 0055

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
Sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40(21) 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy

Tel: 800536389

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

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.