

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:

<i>Neisseriae meningitidis</i> classis A polysaccharidum ¹	10 mikrogramů
<i>Neisseriae meningitidis</i> classis C polysaccharidum ¹	10 mikrogramů
<i>Neisseriae meningitidis</i> classis Y polysaccharidum ¹	10 mikrogramů
<i>Neisseriae meningitidis</i> classis W polysaccharidum ¹	10 mikrogramů

¹Konjugovaný 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 12 měsíců 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:

- Jedinci od 12 měsíců věku: jedna dávka (0,5 ml).

Posilovací očkování:

- Jednu 0,5 ml dávku vakcíny MenQuadfi lze použít k posílení imunity u osob, které byly dříve očkovány meningokokovou vakcínou obsahující stejné séroskupiny (viz bod 5.1).
- Údaje o dlouhodobém přetrvávání protilátek po očkování vakcínou MenQuadfi jsou k dispozici až 7 let po očkování (viz body 4.4 a 5.1).

- Nejsou k dispozici údaje o potřebě nebo načasování posilovací dávky vakcíny MenQuadfi (viz bod 5.1).

Ostatní pediatrická populace

Bezpečnost a imunogenita přípravku MenQuadfi u jedinců mladších 12 měsíců nebyla dosud stanovena.

Způsob podání

Pouze formou intramuskulární injekce, přednostně do deltového svalu nebo anterolaterální části stehna podle věku a svalové hmoty očkováného 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, by však neměla 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 séro skupině 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 séro skupině 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 séro skupiny C (MenC-CRM), byly pozorovány nižší geometrické průměrné titry hSBA (GMT) proti séro skupině A. Míra séroprotece 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.

Imunodeficiencie

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 deficitem komplementu (například deficitem C5 nebo C3) a u jedinců podstupujících léčbu, která inhibuje aktivaci terminálního komplementu (například ekulizumab), existuje zvýšené riziko invazivního onemocnění způsobeného séro skupinami 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.

Ve věkové kategorii 12-23 měsíců lze vakcínu MenQuadfi podávat současně s vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR) + vakcínou proti planým neštovicím (V), s kombinovanými vakcínami proti záškrtu, tetanu, černému kašli (acelulární) (DTaP), včetně kombinovaných vakcín obsahujících DTaP a antigen hepatitidy B (HBV), s inaktivovanou vakcínou proti polioviru (IPV) nebo s vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), například vakcínou DTaP-IPV-HB-Hib (Hib konjugovaný na tetanický toxoid) a s 13valentní pneumokokovou polysacharidovou konjugovanou vakcínou (PCV-13).

Ve věkové kategorii 10-17 let lze vakcínu MenQuadfi podávat současně s vakcínou proti difterii, tetanu a pertusi (acelulární) (adsorbovanou, se sníženým obsahem antigenů) (Tdap) a s vakcínou proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná) (HPV). Současné podání vakcíny proti meningokokům séro skupiny B nemělo žádný vliv na imunitní odpověď na vakcínu MenQuadfi.

Vakcínu MenQuadfi lze podat současně s PCV-13. Při souběžném podání byly pozorovány nižší GMT hSBA v den 30 po podání dávky pro séro skupinu A. Klinický význam tohoto pozorování není znám. Jako

preventivní opatření u dětí ve věku 12-23 měsíců s vysokým rizikem onemocnění vyvolaného séroskupinou A může být zvaženo samostatné podání vakcín MenQuadfi a PCV-13.

Děti ve věku 10–17 let dosud neočkované meningokokovou vakcínou měly non-inferiorní odpověď na PT a nižší protilátkové odpovědi na FHA, PRN a FIM, jestliže byla vakcína Tdap podávána současně s vakcínami MenQuadfi a HPV ve srovnání se současným podáváním se samotnou vakcínou proti HPV. Klinické důsledky pozorovaných odpovědí antigenu pertuse pozorované také u stávajících kvadrivalentních meningokokových konjugovaných vakcín nejsou známy.

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 na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky z hlediska reprodukční toxicity (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 během 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 plodnost samic. Plodnost 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 účinků zmíněných v bodu 4.8 „Nežádoucí účinky“ mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost jedné dávky vakcíny MenQuadfi u jedinců ve věku 12 měsíců a starších byla hodnocena v sedmi randomizovaných, aktivně kontrolovaných, multicentrických pivotních studiích. V těchto studiích dostalo 6 308 subjektů buď první dávku (n=5 906) nebo posilovací dávku (n=402) vakcíny MenQuadfi a bylo zařazeno do analýz bezpečnosti. Uvedený počet zahrnoval 1 389 batolat ve věku 12 až 23 měsíců, 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 dospělých ve věku 56 až 64 let a 249 jedinců vyššího věku nad 65 let. Z nich 392 dospívajících dostalo vakcínu MenQuadfi společně s Tdap a HPV a 589 batolat dostalo vakcínu MenQuadfi společně s MMR+V (n=189), DTaP-IPV-HB-Hib (n=200) nebo PCV-13 (n=200).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky do 7 dnů po vakcinaci jednou dávkou samotné vakcíny MenQuadfi u batolat ve věku od 12 do 23 měsíců byly podrážděnost (36,7 %) a citlivost v místě injekce (30,6 %) a ve věku 2 let a více to byla bolest v místě injekce (38,7 %) a myalgie (30,5 %). Tyto nežádoucí účinky byly většinou mírné nebo střední intenzity.

Četnosti nežádoucích účinků po posilovací dávce vakcíny MenQuadfi u dospívajících a dospělých starších 15 let byly srovnatelné s nežádoucími účinky pozorovanými u dospívajících a dospělých, kteří dostali první dávku vakcíny MenQuadfi.

Výskyt nežádoucích účinků u batolat do 7 dnů po očkování byl srovnatelný, pokud byly vakcíny MMR+V podány současně s vakcínou MenQuadfi nebo bez ní a pokud byla vakcína DTaP-IPV-HB-Hib podána s vakcínou MenQuadfi nebo bez ní. Celkově byla míra nežádoucích účinků vyšší u batolat, která dostala vakcínu PCV-13 současně s vakcínou MenQuadfi (36,5 %), než u batolat, která dostala samotnou vakcínu PCV-13 (17,2 %).

V jedné další klinické studii byla dospívajícím a dospělým ve věku 13-26 let, kteří byli před 3-6 lety očkovaní vakcínou MenQuadfi, podána vakcína MenQuadfi společně s vakcínou proti meningokokům séroskupiny B (MenB), Trumenba (n = 93) nebo Bexsero (n = 92).

Míra a intenzita systémových reakcí během 7 dnů po očkování měly tendenci být vyšší, pokud byla vakcína MenQuadfi podávána současně s vakcínou MenB, než když byla vakcína MenQuadfi podávána samostatně. Nejčastější vyvolanou systémovou reakcí byla myalgie mírné intenzity, která se vyskytovala častěji u dospívajících a dospělých, kteří dostávali vakcínu MenQuadfi a MenB současně (Trumenba, 65,2 %; Bexsero, 63 %) ve srovnání s těmi, kteří dostávali vakcínu MenQuadfi samostatně (32,8 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující níže uvedené nežádoucí účinky byly zjištěny v klinických studiích prováděných s vakcínou MenQuadfi při podávání přípravku samotného subjektům ve věku 2 let a starším. Bezpečnostní profil pozorovaný u batolat ve věku 12 až 23 měsíců je uveden v části pediatriká populace.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle následujících kategorií četnosti:

Velmi časté ($\geq 1/10$);

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$);

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

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

Tabulka 1: Tabulkový přehled nežádoucích účinků po podání vakcíny MenQuadfi z klinických hodnocení u subjektů ve věku 2 let a starších

MedDRA třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Lymfadenopatie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Zvracení, nauzea
	Vzácné	Průjem, bolest žaludku
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vzácné	Kopřivka, pruritus, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	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 vpichu: otok, erytém
	Méně časté	Únava
		V místě injekce: pruritus, teplo, podlitina, vyrážka
	Vzácné	Zimnice, bolest v axile
		V místě injekce: indurace

Pediatrická populace

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.

U batolat ve věku od 12 do 23 měsíců byly častěji než ve vyšších věkových skupinách hlášeny erytém a otok v místě injekce vakcíny MenQuadfi (velmi často), zvracení (často) a průjem (často). Následující další reakce uvedené níže v Tabulce 2 byly velmi často nebo často hlášeny po podání vakcíny MenQuadfi u batolat během klinických hodnocení.

Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků po podání vakcíny MenQuadfi z klinických hodnocení u subjektů ve věku od 12 do 23 měsíců

MedDRA třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Ztráta chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Podrážděnost
	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Ospalost
Gastrointestinální poruchy	Časté	Zvracení, průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Kopřivka
	Velmi časté	Abnormální pláč

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		V místě injekce: citlivost/bolest, erytém, otok
	Časté	Horečka
	Méně časté	V místě injekce: pruritus, indurace, podlitiny, vyrážka

Starší populace

Celkově byly do 7 dnů po vakcinaci jednou dávkou vakcíny MenQuadfi pozorovány u starších dospělých (ve věku 56 let a starších) tytéž nežádoucí účinky v místě vpichu a systémové nežádoucí účinky, ale s nižší frekvencí než u mladších dospělých (18 až 55 let), s výjimkou pruritu v místě injekce, který byl u starších dospělých 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 jedné dávky vakcíny MenQuadfi při základním očkování u batolat (ve věku 12-23 měsíců), dětí a dospívajících (ve věku 2-17 let), dospělých (ve věku 18-55 let) a starších dospělých (ve věku 56 let a starších) byla hodnocena v 6 pivotních studiích a v jedné doplňující studii u batolat (ve věku 12-23 měsíců). Imunogenita jedné dávky vakcíny MenQuadfi při posilovacím očkování (u subjektů ve věku 15-55 let) byla hodnocena v jedné pivotní studii. Kromě toho byla ve třech studiích u dětí (ve věku 4-5 let), dospívajících a dospělých (ve věku 13-26 let) a starších dospělých (ve věku ≥ 59 let) hodnocena perzistence protilátek po primární vakcinaci a imunogenita posilovací dávky.

Analýzy primární imunogenity byly prováděny měřením baktericidní aktivity séra (SBA) s použitím lidského séra jako zdroje exogenního komplementu (hSBA). Údaje o králičím komplementu (rSBA) jsou k dispozici v podsuborech ve všech věkových skupinách a všeobecně kopírují trendy pozorované u údajů z humánního komplementu (hSBA). Kromě toho byla u všech subjektů hodnocena primární imunogenita měřená pomocí hSBA a rSBA pro séroskupinu C ve studii MEQ00065 [NCT03890367].

Klinické údaje o přetrvávání protilátkové odpovědi po ≥ 3 letech po základním očkování vakcínou MenQuadfi u dětí (ve věku 4-5 let), dospívajících a dospělých (ve věku 13-26 let) a starších dospělých (ve věku ≥ 59 let). U těchto subjektů jsou k dispozici také klinické údaje o posilovacím očkování vakcínou MenQuadfi.

Imunogenita u batolat ve věku 12 až 23 měsíců

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

MET51 byla provedena u subjektů, které buď ještě nikdy nebyly proti meningokoku očkovány, nebo jim v prvním roce života jako základní očkování byly podány monovalentní konjugované vakcíny proti meningokoku C (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí na vakcínu MenQuadfi a MenACWY-TT 30 dnů po vakcinaci subjektů, které dosud proti meningokoku nebyly očkovány, nebo kombinovaných subjektů (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 (Dosud neočkovaní+ základní očkování vakcínou MenC)	MenACWY-TT (95% CI) Kombinovaná (Dosud neočkovaní+ základní očkování vakcínou MenC)
A	n=293	n=295	n=490	n=393-394
% $\geq 1:8$ (séroprotektce)**	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
% $\geq 1:8$ (séroprotektce)**	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
% $\geq 1:8$ (séroprotektce)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84,0 (80,0; 87,5)

Cílový parametr podle séro skupiny	MenQuadfi (95% CI) Dosud neočkovaní	MenACWY-TT (95% CI) Dosud neočkovaní	MenQuadfi (95% CI) Kombinovaná (Dosud neočkovaní+ základní očkování vakcínou MenC)	MenACWY-TT (95% CI) Kombinovaná (Dosud neočkovaní+ základní očkování vakcínou MenC)
% 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
% $\geq 1:8$ (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 subjektů ve skupině analýzy podle protokolu, s platnými sérologickými výsledky. Počet účastníků se liší v závislosti na časových bodech a séro skupině.

95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.

**Splněno kritérium non-inferiority

Odpověď u účastníků 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 $\geq 1:8$ ve skupině MenQuadfi (n=198) ($\geq 86,7\%$) a ve skupině MenACWY-TT (n=99) ($\geq 85,7\%$) 30. den po vakcinaci. Tato batolata byla očkována v kojeneckém věku buď vakcínou MenC-TT nebo vakcínou MenC-CRM. Míry postvakační séroprotekce byly srovnatelné mezi MenQuadfi a MenACWY-TT u všech séro skupin bez ohledu na to, zda bylo či nebylo provedeno základní očkování.

U subjektů se základním očkováním vakcínou MenC-CRM byly hodnoty GMT pro séro skupinu A nižší ve skupině MenQuadfi (n = 49) než ve skupině MenACWY-TT (n = 25) [12,0 (8,23; 17,5) vs 42,2 (25,9; 68,8)]. Po podání vakcíny MenQuadfi byly míry séroprotekce (titry hSBA $\geq 1:8$) u subjektů s primární vakcinací MenC-CRM nižší, ale stále srovnatelné pro séro skupiny A a W ve srovnání s hodnotami ve skupině MenACWY-TT [A: 68,8% (53,7; 81,3) vs 96,0% (79,6; 99,9)]; W: 68,1% (52,9; 80,9) vs 79,2% (57,8; 92,9)]. Míra séroprotekce pro séro skupinu Y byla vyšší, ale stále srovnatelná se skupinou MenACWY-TT [95,8 % (85,7; 99,5) vs 80,0 % (59,3; 93,2)]. Míry séroprotekce pro séro skupinu C byly srovnatelné v obou skupinách [95,7% (85,5; 99,5) vs. 92,0% (74,0; 99,0)]. 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-HB-Hib nebo PCV-13). Celkově byla míra séroprotekce po očkování hSBA u subjektů, které dostaly vakcínu MenQuadfi, vysoká pro všechny séro skupiny (mezi 88,9 % a 100 %). Míra séroodpovědi a séroprotekce pro séro skupinu A byla srovnatelná, když byla vakcína MenQuadfi

podána společně s PCV-13 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 PCV-13 (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 PCV-13 se následně může provádět samostatně.

Studie MEQ00065 (NCT03890367) byla provedena u batolat ve věku 12 až 23 měsíců, která nebyla dosud očkovaná 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 séroprotektce hSBA a hSBA a rSBA GMT vůči meningokokové séroskupině C. Non-inferiorita byla prokázána u míry séroprotektce 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 séroprotektce rSBA a hSBA vůči meningokokové séroskupině C (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Srovnání odpovědí baktericidních protilátek hSBA a rSBA pro séroskupinu C u vakcín MenQuadfi, MenACWY-TT a MenC-TT 30 dní po vakcinaci subjektů 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 (séroprotektce)	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 séroprotektce hSBA)

§ prokázána non-inferiorita MenQuadfi oproti MenC-TT (míra séroprotektce hSBA)

§ prokázána superiorita MenQuadfi oproti MenACWY-TT a MenC-TT (hSBA GMTs)

¶ prokázána non-inferiorita MenQuadfi oproti MenACWY-TT a MenC-TT (míra séroprotektce rSBA)

¶ prokázána superiorita MenQuadfi oproti MenACWY-TT a MenC-TT (rSBA GMTs)

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

Cílový parametr podle séroskupiny	2-5 let		6-9 let	
	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 (séroprotektce)	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 (séroprotektce)	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
% ≥1:8 (séroprotektce)	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 (séroprotektce)	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 subjektů ve skupině analýzy podle protokolu, s platnými 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

Imunogenita u subjektů ve věku od 10 do 17 let byla hodnocena ve dvou studiích porovnávajících séroodpovědi po podání vakcíny MenQuadfi v porovnání s vakcínou MenACWY-CRM (MET50 [NCT02199691]) nebo vakcínou MenACWY-DT (MET43[NCT02842853]).

Studie MET50 byla prováděna u subjektů, které dosud nedostaly žádnou meningokokovou vakcínu, a hodnotila séroodpovědi po podání samotné vakcíny MenQuadfi, samotné vakcíny MenACWY-CRM, vakcíny MenQuadfi podané společně s Tdap a HPV, nebo samotné Tdap a HPV.

Tabulka 6: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí na podání vakcín MenQuadfi a MenACWY-CRM 30 dnů po vakcinaci subjektů ve věku 10 až 17 let, které dosud proti meningokoku nebyly očkovány (studie MET50*)

Cílový parametr podle séroskupiny	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-CRM (95% CI)	
A	n=463		n=464	
% $\geq 1:8$ (séroprotekce)	93,5	(90,9; 95,6)	82,8	(79,0; 86,1)
% séroodpovědi**#	75,6	(71,4; 79,4)	66,4	(61,9; 70,7)
hSBA GMT	44,1	(39,2; 49,6)	35,2	(30,3; 41,0)
C	n=462		n=463	
% $\geq 1:8$ (séroprotekce)	98,5	(96,9; 99,4)	76,0	(71,9; 79,8)
% séroodpovědi**#	97,2	(95,2; 98,5)	72,6	(68,3; 76,6)
hSBA GMT	387	(329; 456)	51,4	(41,2; 64,2)
W	n=463		n=464	
% $\geq 1:8$ (séroprotekce)	99,1	(97,8; 99,8)	90,7	(87,7; 93,2)
% séroodpovědi**#	86,2	(82,7; 89,2)	66,6	(62,1; 70,9)
hSBA GMT	86,9	(77,8; 97,0)	36,0	(31,5; 41,0)
Y	n=463		n=464	
% $\geq 1:8$ (séroprotekce)	97,2	(95,2; 98,5)	83,2	(79,5; 86,5)
% séroodpovědi**#	97,0	(95,0; 98,3)	80,8	(76,9; 84,3)
hSBA GMT	75,7	(66,2; 86,5)	27,6	(23,8; 32,1)

*Identifikátor klinického hodnocení NCT02199691

n: počet subjektů ve skupině analýzy podle protokolu, s platnými sérologickými výsledky.

95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.

**postvakcinační titry hSBA $\geq 1:8$ pro subjekty s prevakcinačními titry $< 1:8$ nebo alespoň 4násobným zvýšením titrů hSBA z období

před vakcinací do období po vakcinaci u subjektů s prevakcinačními titry hSBA $\geq 1:8$

Splněno kritérium non-inferiority.

Studie MET43 byla prováděna s cílem hodnotit imunogenicitu MenQuadfi v porovnání s MenACWY-DT u dětí, dospívajících a dospělých (ve věku od 10 do 55 let).

Tabulka 7: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí na podání vakcín MenQuadfi a MenACWY-DT 30 dnů po vakcinaci subjektů ve věku 10 až 17 let, které dosud proti meningokoku nebyly očkovány (studie MET43*)

Cílový parametr podle séro skupiny	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
A	n=1 097		n=300	
% ≥1:8 (séroprotektce)	96,2	(94,9; 97,2)	89,0	(84,9; 92,3)
% séroodpovědi**	74,0	(71,3; 76,6)	55,3	(49,5; 61,0)
hSBA GMT	78	(71,4; 85,2)	44,2	(36,4; 53,7)
C	n=1 097-1 098		n=300	
% ≥1:8 (séroprotektce)	98,5	(97,5; 99,1)	74,7	(69,3; 79,5)
% séroodpovědi**	95,6	(94,2; 96,8)	53,3	(47,5; 59,1)
hSBA GMT	504	(456; 558)	44,1	(33,7; 57,8)
W	n=1 097		n=300	
% ≥1:8 (séroprotektce)	98,3	(97,3; 99,0)	93,7	(90,3; 96,1)
% séroodpovědi**	84,5	(82,2; 86,6)	72,0	(66,6; 77,0)
hSBA GMT	97,2	(88,3; 107)	59,2	(49,1; 71,3)
Y	n=1 097		n=300	
% ≥1:8 (séroprotektce)	99,1	(98,3; 99,6)	94,3	(91,1; 96,7)
% séroodpovědi**	95,6	(94,2; 96,8)	85,7	(81,2; 89,4)
hSBA GMT	208	(189; 228)	80,3	(65,6; 98,2)

*Identifikátor klinického hodnocení NCT02842853

n: počet subjektů ve skupině analýzy podle protokolu, s platnými sérologickými výsledky. Počet účastníků se liší v závislosti na časových bodech a séro skupině.

95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.

**Splněno kritérium non-inferiority

Imunogenita u dospělých ve věku od 18 do 55 let

Imunogenita u subjektů ve věku od 18 do 55 let byla hodnocena v studii MET43 (NCT02842853) porovnávající vakcínu MenQuadfi s MenACWY-DT.

Tabulka 8: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí na podání vakcín MenQuadfi a MenACWY-DT 30 dnů po vakcinaci subjektů ve věku 18 až 55 let, které dosud proti meningokoku nebyly očkovány (studie MET43*)

Cílový parametr podle séro skupiny	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
A	n=1 406-1 408		n=293	
% ≥1:8 (séroprotektce)	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 (séroprotektce)	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 (séroprotektce)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)

Cílový parametr podle séro skupiny	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
	% séroodpovědi**	77,0	(74,7; 79,2)	50,2
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 subjektů ve skupině analýzy podle protokolu, s platnými sérologickými výsledky. Počet účastníků se liší v závislosti na časových bodech a séro skupině.

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 9: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí na podání vakcíny MenQuadfi a polysacharidové meningokokové vakcíny MenACWY 30 dnů po vakcinaci subjektů ve věku 56 let a starších, které dosud proti meningokoku nebyly očkovány (studie MET49*)

Cílový parametr podle séro skupiny	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)
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 subjektů ve skupině analýzy podle protokolu, s platnými sérologickými výsledky. Počet účastníků se liší v závislosti na časových bodech a séro skupině.

95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.

**Splněno kritérium non-inferiority

Perzistence imunitní odpovědi a odpověď na posilovací dávku vakcíny MenQuadfi

Ve třech studiích byla hodnocena perzistence protilátek po základním očkování a imunogenita posilovací dávky vakcíny MenQuadfi u dětí (ve věku 4-5 let), dospívajících a dospělých (ve věku 13-26 let) a starších dospělých (ve věku ≥ 59 let).

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 10).

Pro vakcíny MenQuadfi a MenACWY-TT byly hSBA GMT v D30 pro všechny séroskupiny po základní dávce vyšší než v D0 před posilovací dávkou. GMT před posilovací dávkou byly vyšší než ty před základní dávkou, což svědčí o dlouhodobém přetrvávání imunitní odpovědi.

Míry séroprotektce u všech séroskupin byly po posilovací dávce u dětí po základním očkování vakcínou MenQuadfi téměř 100%.

Tabulka 10: 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)**

Séroskupina podle cílového parametru	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 + 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	D0-před posilovací dávkou		D30-po základní dávce	D0-před posilovací dávkou		D30-po základní dávce	D0-před posilovací dávkou	
A									
% $\geq 1:8$ (Séroprotektce)	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									
% $\geq 1:8$ (Séroprotektce)	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 (4325; 8031)	29,4 (20,1; 43,1)	11,6 (7,28; 18,3)	1592 (1165; 2174)	118 (79,3; 175)	31,8 (21,9; 46,1)	2969 (2293; 3844)

W									
% ≥1:8 (Séroprotekcce)	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 (1601; 4406)	40,1 (30,6; 52,6)	21,2 (14,6; 30,9)	3444 (2387; 4970)	52,5 (42,7; 64,5)	31,5 (24,2; 41,0)	3043 (2248; 4120)
Y									
% ≥1:8 (Séroprotekcce)	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 (1451; 2792)	75,8 (54,2; 106)	18,2 (13,8; 24,0)	2806 (2066; 3813)	88,1 (69,3; 112)	23,8 (19,4; 29,1)	2396 (1919; 2991)

* 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 platnými sérologickými výsledky; posilovací dávka = D30 MET62.

n vypočteno pomocí úplné sady analýz pro perzistenci (FASP) s platnými sérologickými výsledky; po základní dávce = D30 MET54, 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.

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 studie Sanofi Pasteur před 3-6 lety. Přetrvání protilátek před posilovací dávkou vakcíny MenQuadfi a posilovací imunitní odpověď byly hodnoceny podle vakcíny (MenQuadfi nebo MenACWY-CRM), jež subjekty dostaly před 3-6 lety (viz tabulka 11).

U všech séro skupin byly GMT hSBA vyšší v D30 po podání primární dávky než v D0 před podáním posilovací dávky u subjektů očkováných vakcínou MenQuadfi a MenACWY-CRM. Hodnoty GMT v době před podáním posilovací dávky byly vyšší než v době před podáním základní dávky, což svědčí o dlouhodobém přetrvávání imunitní odpovědi.

Po posilovací dávce byla míra séroprotekcce téměř 100% pro všechny séro skupiny u dospívajících a dospělých po základním očkování vakcínou MenQuadfi.

Tabulka 11: 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***).**

Séro skupina podle cílového parametru	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	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	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)	3799 (2504; 5763)	3708 (3146; 4369)	49,7 (32,4; 76,4)	11,0 (8,09; 14,9)	919 (500; 1690)	2533 (2076; 3091)
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)	1928 (1187; 3131)	2290 (1934; 2711)	45,1 (34,3; 59,4)	14,9 (11,9; 18,6)	708 (463; 1082)	2574 (2178; 3041)
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)	1658 (973; 2826)	2308 (1925; 2767)	36,1 (27,2; 47,8)	8,49 (6,50; 11,1)	800 (467; 1371)	3036 (2547; 3620)

*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 2 a 1 (PPAS 1 a 2) s platnými sérologickými výsledky; dávka po posilovací dávce = D06 nebo D30 MET59

^n\$ vypočteno pomocí úplné sady analýz pro perzistenci (FASP) s platnými sérologickými výsledky. Počet účastníků se liší v závislosti na časových bodech a séro skupině; po základní dávce = D30 MET50 nebo MET43, před posilovací dávkou = D0 MET59.

Séroodpověď na vakcínu: titer je na počátku < 1:8 s titrem po očkování ≥ 1:16 nebo je titer 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 subjekty dostaly před 3 lety ve studii MET49 (tabulka 12).

U všech séro skupin byly GMT hSBA vyšší v D30 po podání základní dávky než v D0 před podáním posilovací dávky jak u dospělých očkováných vakcínou MenQuadfi, tak u dospělých očkováných vakcínou MenACWY-PS. Kromě toho u obou skupin se základním očkováním byly GMT před posilovací dávkou vyšší než před základní dávkou u séro skupin C, W a Y (což svědčí o dlouhodobém přetrvávání imunitní odpovědi u těchto séro skupin) a u séro skupiny A byly srovnatelné.

Tabulka 12: 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#)

Séro skupina podle cílového parametru	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 ^s		Perzistence [^]		Posilovací očkování ^s	
	D30 - po základní dávce n=212	D0 - před posilovací dávkou n=214	D06 - po posilovací dávce n=58	D30 - po posilovací dávce n=145	D30 po základní dávce n=168	D0- před posilovací dávkou n=169	D06 - po posilovací dávce n=62	D30 - po posilovací dávce n=129-130
A								
% $\geq 1:8$ (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								
% $\geq 1:8$ (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 (FAS3) s platnými sérologickými výsledky; po základní dávce = D30 MET49, před posilovací dávkou = D0 MEQ00066,

^sn vypočteno pomocí sady analýz podle protokolu 2 a 1 (PPAS2 a PPAS1) s platnými sérologickými výsledky. Počet účastníků se liší v závislosti na časových bodech a séroskupině; 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

6-7letá perzistence

Perzistence protilátek byla hodnocena podle toho, kterou vakcínu (MenQuadfi nebo MenACWY-PS) subjekty dostaly před 6-7 lety ve studii MET44 (tabulka 13).

U všech séroskupin byly GMT hSBA vyšší v D30 po podání základní dávky než v D0 před podáním posilovací dávky u dospělých očkovaných vakcínou MenQuadfi. GMT před podáním posilovací dávky 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 13: Srovnání perzistence baktericidních protilátek u dospělých (≥59 let) po základním očkování vakcínou MenQuadfi nebo MenACWY-PS před 6-7 lety v MET44[^] – (studie MEQ00066#)

Séroskupina podle cílového parametru	6-7 let perzistence [^]			
	Základní očkování vakcínou MenQuadfi (95% CI)		Základní očkování vakcínou MenACWY-PS (95% CI)	
	D30 - po základní dávce \$ n=58	D0 - před posilovací dávkou # n=59	D30 - po základní dávce \$ n=26	D0 - před posilovací dávkou # 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 (Séroprotektce)	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 (Séroprotektce)	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 (Séroprotektce)	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 subjektů ve skupině analýzy pro perzistenci (FAS3) s platnými sérologickými výsledky.

\$ po základní dávce = D30 ve MET44

před posilovací dávkou = D0 ve 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 subjektů ve věku nejméně 15 let. Těmto subjektům bylo 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 séroprotektce hSBA a GMT pro séroskupiny A, C, W a Y podobné.

Tabulka 14: Srovnání baktericidních protilátkových odpovědí na podání vakcíny MenQuadfi a MenACWY-DT u subjektů 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*)

Séroskupina podle cílového parametru	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
A	n=384		n=389	
% ≥1:8 (séroprotektce)	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 (séroprotektce)	99,5	(98,1; 99,9)	99,0	(97,4; 99,7)
% séroodpovědi**	97,1	(94,9; 98,6)	91,8	(88,6; 94,3)
hSBA GMT	2618	(2227; 3078)	599	(504; 711)
W	n=384		n=389	
% ≥1:8 (séroprotektce)	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	1747	(1508; 2025)	723	(614; 853)
Y	n=384		n=389	
% ≥1:8 (séroprotektce)	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	2070	(1807; 2371)	811	(699; 941)

*Identifikátor klinického hodnocení NCT02752906

n: počet subjektů ve skupině analýzy podle protokolu, s platnými sérologickými výsledky.

95% CI jednoho podílu vypočítaný exaktní binomickou metodou.

**Splněno kritérium non-inferiority

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií u jedné nebo více podskupin pediatrické populace mladší 12 měsíců (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

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 králíkům 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

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

42 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

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 (polykarbonát) 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.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
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

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Sanofi Pasteur
Park Industriel d'Incarville
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.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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 POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, trihydrát natrium-acetátu, 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 Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
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

Sanofi Pasteur

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

MenQuadfi injekční roztok

Konjugovaná vakcína proti meningokokům skupiny A, C, W a Y

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude tato vakcína Vám nebo Vašemu dítěti podána, protože obsahuje pro Vás 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 dětem od 1 roku věku, dospívajícím a dospělým.

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

Bakterie *Neisseria meningitidis* (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. Mezi tyto jiné vakcíny patří vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, planým neštovicím, záškrtu, tetanu, černému kašli, dětské obrně, infekci *Haemophilus influenzae* typu b, hepatitidě B, pneumokokovým infekcím vyvolaným lidským papilomavirem a *Neisserii meningitidis* typu B.

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, neříd'te dopravní prostředky, nejezd'te 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;
- dušnost;
- otok tváře nebo jazyka.

Okamžitě kontaktujte lékaře. Může se jednat o známky alergické reakce.

Možné nežádoucí účinky u dětí ve věku 12 až 23 měsíců:

Velmi časté (mohou se objevit u více než 1 dítěte z 10)

- citlivost, zarudnutí nebo otok v místě podání injekce
- podrážděnost
- pláč
- ztráta chuti k jídlu
- ospalost

Časté (mohou se objevit až u 1 dítěte z 10):

- horečka
- zvracení
- průjem

Méně časté (mohou se objevit až u 1 člověka ze 100):

- potíže se spánkem
- kopřivka
- svědění, modřiny, zatvrdlost nebo vyrážka v místě podání injekce

Možné nežádoucí účinky u dětí (od 2 let věku), dospívajících a dospělých:

Velmi časté (mohou se objevit u více než 1 osoby z 10)

- bolest v místě podání injekce
- bolest svalů
- bolest hlavy
- pocit celkové indispozice

Časté (mohou se objevit až u 1 člověka z 10)

- zarudnutí nebo otok v místě podání injekce
- horečka

Méně časté (mohou se objevit až u 1 člověka ze 100):

- 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 člověka z 1 000)

- zvětšení lymfatických uzlin
- průjem, bolest žaludku
- kopřivka, svědění, kožní vyrážka
- bolest v rukou nebo nohou
- zimnice, bolest v podpažní jamce
- zatvrdnutí v místě vpichu

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.

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 polysaccharidum¹ 10 mikrogramů
 - *Neisseriae meningitidis* classis C polysaccharidum¹ 10 mikrogramů
 - *Neisseriae meningitidis* classis Y polysaccharidum¹ 10 mikrogramů
 - *Neisseriae meningitidis* classis W polysaccharidum¹ 10 mikrogramů
 - ¹Konjugovaný na proteinový nosič tetanického toxoidu 55 mikrogramů

- Dalšími složkami jsou
 - chlorid sodný
 - trihydrát natrium-acetátu
 - 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 Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francie

Výrobce

Sanofi Pasteur
Park Industriel d'Incarville
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
Tel.: +32 2 710.54.00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel.: +370 5 236 91 40

България

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

Česká republika

Sanofi Pasteur
divize vakcín sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tel: +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 Pasteur Europe
Tél: 0800 42 43 46
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97

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
Tel : +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389
Tel dall'estero: +39 02 39394983

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tel.: +32 2 710.54.00

Magyarország

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

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394983

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi Pasteur 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: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

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 <http://www.ema.europa.eu>.