

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MenQuadfi roztwór do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw meningokokom grup A, C, W i Y, skoniugowana

MenACWY

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> grupy A ¹	10 mikrogramów
Polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> grupy C ¹	10 mikrogramów
Polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> grupy W ¹	10 mikrogramów
Polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> grupy Y ¹	10 mikrogramów

¹skoniugowane z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym 55 mikrogramów

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka MenQuadfi jest wskazana do stosowania w celu czynnego uodparniania osób od ukończenia 6. tygodnia życia przeciw inwazyjnej chorobie meningokokowej wywoływanej przez *Neisseria meningitidis* serogrup A, C, W i Y.

Szczepionkę tę należy stosować zgodnie z dostępnymi oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

- Szczepienie podstawowe: Niemowlęta rozpoczynające szczepienie od ukończenia 6. tygodnia życia: należy podać dwie dawki (po 0,5 ml każda) w odstępie co najmniej 2 miesiące. U niektórych niemowląt można rozważyć podanie dodatkowej dawki szczepionki MenQuadfi w ramach szczepienia podstawowego (patrz punkt 4.4).
- Osoby w wieku 12 miesięcy i starsze: należy podać pojedynczą dawkę (0,5 ml).

Szczepienie przypominające:

- Po ukończeniu schematu szczepienia podstawowego przed 12. miesiącem życia, należy podać dawkę uzupełniającą w drugim roku życia (od 12. miesiąca życia), co najmniej 2 miesiące po podaniu ostatniej dawki (patrz punkt 5.1).
- Można zastosować pojedynczą dawkę 0,5 ml szczepionki MenQuadfi w ramach szczepienia przypominającego u osób w wieku 12 miesięcy i starszych, które w przeszłości otrzymały szczepionkę przeciw meningokokom zawierającą te same serogrupy (patrz punkt 5.1).

- Są dostępne dane dotyczące długotrwałego utrzymywania się przeciwciał po podaniu szczepionki MenQuadfi w okresie do 7 lat po szczepieniu (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania szczepionki MenQuadfi u niemowląt przedwcześnie urodzonych (od 31. do <37. tygodnia ciąży) przy zastosowaniu takiego samego schematu dawkowania jak u niemowląt urodzonych o czasie są ograniczone. U niektórych niemowląt przedwcześnie urodzonych może być uzasadnione rozważenie dodatkowej dawki MenQuadfi w ramach szczepienia podstawowego, patrz punkt 4.4 i 5.1.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności szczepionki MenQuadfi u niemowląt w wieku poniżej 6 tygodni.

Sposób podawania

Szczepionkę należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu domięśniowym, najlepiej w okolicę mięśnia naramiennego lub w przednio-boczną część uda, w zależności od wieku i masy mięśniowej osoby otrzymującej szczepienie.

Instrukcja dotycząca przygotowywania szczepionki przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 bądź też po wcześniejszym podaniu szczepionki MenQuadfi lub szczepionki zawierającej te same składniki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Szczepionki MenQuadfi nie należy podawać podskórnio, donaczyniowo ani śródskórnio.

Zasady dobrej praktyki klinicznej wymagają, aby szczepienie było poprzedzone przeprowadzeniem wywiadu lekarskiego (w szczególności o poprzednich szczepieniach i możliwych działaniach niepożądanych) oraz badaniem przedmiotowym.

Nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Choroby współistniejące

Szczepienie należy odroczyć u osób z ostrą, ciężką chorobą przebiegającą z gorączką. Łagodne zakażenie, takie jak przeziębienie, nie powinno prowadzić do odroczenia szczepienia.

Omdlenie

Omdlenie (zasmażnienie) i inne reakcje związane z lękiem mogą wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest, aby wdrożyć procedury zapobiegające upadkowi i zranieniu, a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe.

Trombocytopenia i zaburzenia krzepnięcia

Szczepionkę MenQuadfi należy podawać ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, które mogą stanowić przeciwwskazanie dla wstrzyknięcia domięśniowego, chyba że potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko związane z podaniem szczepionki.

Ochrona

Szczepionka MenQuadfi zapewnia ochronę jedynie przed zakażeniami wywołanymi przez *Neisseria meningitidis* grup A, C, W i Y. Szczepionka nie chroni przed zakażeniami wywołanymi przez inne grupy *Neisseria meningitidis*.

Tak jak inne szczepionki, szczepionka MenQuadfi może nie zapewnić ochrony wszystkim zaszczepionym.

Po zastosowaniu szczepionki MenQuadfi i innych czterowalentnych szczepionek przeciw meningokokom obserwowano stopniowe zmniejszanie się miana przeciwciał bakteriobójczych w surowicy przeciw serogrupie A w teście z użyciem dopełniacza ludzkiego (hSBA). Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. W przypadku podejrzenia ryzyka zakażenia meningokokami grupy A oraz jeśli dawka szczepionki MenQuadfi została podana ponad rok wcześniej, można rozważyć podanie dawki przypominającej.

Po podaniu pojedynczej dawki szczepionki MenQuadfi małym dzieciom, które uprzednio w okresie niemowlęcym otrzymały skoniugowaną szczepionkę przeciw meningokokom grupy C (MenC-CRM), obserwowano niższą średnią geometryczną mian przeciwciał (ang. *geometric mean titer*, GMT) w teście hSBA przeciw serogrupie A. Jednakże, wskaźniki seroprotekcji były porównywalne między badanymi grupami (patrz punkt 5.1). Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Obserwację tę można wziąć pod uwagę w przypadku osób z grupy wysokiego ryzyka zakażenia MenA, którzy otrzymali szczepionkę MenC-CRM w pierwszym roku życia.

Odpowiedź immunologiczna u niemowląt w wieku od 6 tygodni do poniżej 12 miesięcy

Po 2-dawkowym szczepieniu podstawowym szczepionką MenQuadfi podaną w 2. i 4. miesiącu życia obserwowano niższe miana przeciwciał przeciw serogrupie A po drugiej dawce w 4. miesiącu życia w porównaniu z inną szczepionką dopuszczoną do stosowania w tej populacji (patrz punkt 5.1).

Dlatego u niemowląt ze zwiększonym ryzykiem inwazyjnej choroby meningokokowej z powodu narażenia na serogrupę A, można rozważyć podanie 3-dawkowego schematu szczepienia podstawowego w 2., 4. i 6. miesiącu życia.

Szczególne populacje

Dane dotyczące stosowania szczepionki MenQuadfi u niemowląt przedwcześnie urodzonych (od 31. do <37. tygodnia ciąży) są ograniczone. Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia podstawowego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym $\leq$ 28. tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z

uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odradzać.

Niedobór odporności

U osób z zaburzeniami odporności lub poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu może nie być możliwe uzyskanie wystarczającej odpowiedzi immunologicznej (patrz punkt 4.5). U osób z dziedzicznymi niedoborami układu dopełniacza (na przykład niedoborami C5 lub C3) oraz u osób stosujących produkty lecznicze hamujące końcowy etap aktywacji dopełniacza (na przykład ekulizumab) występuje zwiększone ryzyko inwazyjnej choroby meningokokowej wywoływanej przez *Neisseria meningitidis* grup A, C, W i Y, nawet jeżeli po podaniu szczepionki MenQuadfi wytworzą się u nich przeciwciała. Nie ma dostępnych danych na temat osób z obniżoną odpornością.

Uodparnianie przeciw tężcowi

Podanie szczepionki MenQuadfi nie zastępuje rutynowego szczepienia przeciw tężcowi. Podanie szczepionki MenQuadfi równocześnie ze szczepionką zawierającą toksoid tężcowy nie osłabia odpowiedzi immunologicznej na toksoid tężcowy ani nie wpływa na bezpieczeństwo stosowania.

Szczepionka MenQuadfi zawiera sód

Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie z innymi szczepionkami

W przypadku jednoczesnego podania z innymi szczepionkami, szczepienia należy wykonać w różne kończyny i z użyciem oddzielnych strzykawek.

U niemowląt, szczepionkę MenQuadfi można podawać jednocześnie ze skojarzoną szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (składnik bezkomórkowy) (DTaP), poliomyelitis (IPV), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HB), *Haemophilus influenzae* typ b (Hib, w której Hib jest skoniugowany z białkiem tężcowym) (DTaP-IPV-HB-Hib), szczepionką przeciw rotawirusom (żywą, atenuowaną) oraz 10-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom (PCV-10).

U małych dzieci w wieku 12-23 miesięcy szczepionkę MenQuadfi można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR) i szczepionką przeciw ospie wietrznej (V), ze szczepionkami DTaP, w tym ze szczepionkami DTaP skojarzonymi ze szczepionką IPV, HB i Hib, takimi jak szczepionka DTaP-IPV-HB-Hib (Hib skoniugowany z toksoidem tężcowym), szczepionką PCV-10 oraz 13-walentną szczepionką przeciw pneumokokom, polisacharydową, skoniugowaną (PCV-13). W przypadku jednoczesnego podawania szczepionki MenQuadfi ze szczepionką PCV13 u małych dzieci w wieku 12-23 miesięcy, obserwowano niższe średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) w teście hSBA dla serogrupy A w dniu 30. po szczepieniu.. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Na wszelki wypadek u małych dzieci rozpoczynających szczepienie szczepionką MenQuadfi w wieku 12-23 miesięcy obciążonych wysokim ryzykiem choroby wywoływanej przez serogrupę A, można rozważyć oddzielne podanie szczepionek MenQuadfi i PCV13.

Jednoczesne podanie szczepionki przeciw meningokokom z grupy B dzieciom w wieku 12 miesięcy i starszym nie miało wpływu na odpowiedź immunologiczną na szczepionkę MenQuadfi.

U dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat, szczepionkę MenQuadfi można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkową, złożoną) (adsorbowaną, o zmniejszonej zawartości antygenów) (Tdap), lub szczepionką Tdap i IPV (Tdap-IPV) oraz 4-walentną szczepionką przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (rekombinowaną, adsorbowaną) (4vHPV) lub 9-walentną szczepionką przeciw HPV (9vHPV). Jednakże odpowiedź przeciwciał na niektóre antygeny może ulec zmianie w wyniku jednoczesnego podawania.

U dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat, które uprzednio nie otrzymały szczepionki przeciw meningokokom, wykazano, że odpowiedź immunologiczna była co najmniej taka sama na antygen PT w szczepionce Tdap podawanej równocześnie ze szczepionką MenQuadfi i szczepionką 4vHPV i niższa dla antygenów FHA, PRN oraz FIM, w porównaniu z jednoczesnym podawaniem z samą szczepionką 4vHPV (odpowiedź immunologiczną oceniono po pełnym cyklu szczepień przeciw HPV). Znaczenie kliniczne zaobserwowanych odpowiedzi na antygeny krztuśca również obserwowanych w przypadku innych istniejących czterowalentnych skoniugowanych szczepionek przeciw meningokokom są nieznane.

Jednoczesne podanie szczepionki MenQuadfi ze szczepionką Tdap-IPV i szczepionką 9vHPV u dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat skutkowało niższymi GMT i wskaźnikami odpowiedzi serologicznej dla serogrupy A, niższymi GMT dla serogrupy W, słabszą odpowiedzią na antygen inaktywowanego wirusa polio typu 1 i 3, antygen błonicy oraz słabszą odpowiedzią przeciwciał przeciw HPV typu 6 i 58 (odpowiedź immunologiczną oceniono po podaniu pierwszej dawki szczepionki 9vHPV) w porównaniu do sekwencyjnego podania szczepionki MenQuadfi, szczepionki Tdap-IPV i szczepionki 9vHPV. Następstwa kliniczne obserwowanego zmniejszonego miana przeciwciał są niejasne. Można rozważyć podanie szczepionki MenQuadfi w innym czasie niż szczepionki Tdap-IPV i szczepionki 9vHPV (np. dla dzieci i młodzieży z grupy podwyższonego ryzyka).

W przypadku jednoczesnego podawania z innymi szczepionkami, wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca, najlepiej po przeciwnych stronach ciała.

Nie badano jednoczesnego podawania szczepionki MenQuadfi i innych szczepionek niż te wymienione powyżej.

Stosowanie z lekami immunosupresyjnymi podawanymi ogólnie

U osób poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu może nie być możliwe uzyskanie wystarczającej odpowiedzi immunologicznej (patrz również punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane na temat stosowania szczepionki MenQuadfi u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Szczepionkę MenQuadfi należy stosować u kobiet w ciąży wyłącznie wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają potencjalne ryzyko, w tym ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy szczepionka MenQuadfi przenika do mleka ludzkiego. Szczepionkę MenQuadfi należy stosować u kobiet karmiących piersią wyłącznie w przypadku, gdy możliwe korzyści przeważają potencjalne ryzyko.

Płodność

Przeprowadzono badanie toksyczności rozwojowej i reprodukcyjnej na samicach królika. Nie stwierdzono wpływu na zachowania godowe czy płodność samic. Nie przeprowadzono badania nad wpływem szczepionki na płodność samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka MenQuadfi nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednak niektóre z działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8 („Działania niepożądane”) mogą tymczasowo obniżać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki MenQuadfi przedstawione w poniższych tabelach opiera się na trzech zbiorach danych klinicznych:

- Dla dzieci, młodzieży, dorosłych i osób starszych - zbiorcza analiza danych uzyskanych od 4919 uczestników, którzy otrzymali albo pojedynczą dawkę szczepionki MenQuadfi jako dawkę podstawową (N = 4517), albo dawkę przypominającą (N = 402). Dotyczyło to 498 dzieci w wieku od 2 do 9 lat, 2289 młodzieży w wieku od 10 do 17 lat, 1684 dorosłych w wieku od 18 do 55 lat, 199 starszych dorosłych w wieku od 56 do 64 lat i 249 osób starszych w wieku ≥ 65 lat. Spośród nich, 392 osób w wieku młodzieńczym otrzymało szczepionkę MenQuadfi jednocześnie ze szczepionkami Tdap i 4vHPV.
- Zbiorcza analiza danych uzyskanych od 1389 małych dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy, które otrzymały pojedynczą dawkę szczepionki MenQuadfi. Spośród nich, 589 małych dzieci otrzymało szczepionkę MenQuadfi jednocześnie ze szczepionką MMR+V (N = 189), DTaP-IPV-HB-Hib (N = 200) lub PCV-13 (N = 200).
- Zbiorcza analiza danych uzyskanych od 6060 niemowląt rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tygodni do 11 miesięcy, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepienia podstawowego składającego się z jednej, dwóch lub trzech dawek szczepionki MenQuadfi, z czego 5373 małych dzieci otrzymało dawkę uzupełniającą w wieku od 12 do 18 miesięcy. Szczepionkę MenQuadfi podawano jednocześnie z rutynowo stosowanymi szczepionkami dla dzieci.

Częstość występowania działań niepożądanych po kolejnej dawce szczepionki MenQuadfi u osób w wieku 12 miesięcy i starszych była porównywalna z obserwowaną u osób, które otrzymały dawkę szczepionki MenQuadfi w szczepieniu podstawowym.

W przypadku jednoczesnego podawania szczepionki MenQuadfi z rutynowo stosowanymi szczepionkami dla dzieci i młodzieży, profile bezpieczeństwa szczepionek były porównywalne z profilami obserwowanymi, gdy były podawane osobno lub z inną szczepionką przeciw meningokokom serogrupy A, C, W, Y, z wyjątkiem:

- Ogółem, częstość występowania działań niepożądanych była większa u małych dzieci w wieku 12-23 miesięcy, które otrzymały szczepionkę PCV-13 jednocześnie ze szczepionką MenQuadfi (36,5%), niż u małych dzieci, które otrzymały samą szczepionkę PCV-13 (17,2%).
- Częstość występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia szczepionki 9vHPV była większa, gdy dzieciom i młodzieży w wieku 10-17 lat podawano szczepionkę MenQuadfi jednocześnie z pierwszą dawką szczepionki Tdap-IPV- (83,6%) w porównaniu z sytuacją, gdy szczepionkę Tdap-IPV i szczepionkę 9vHPV podawano bez szczepionki MenQuadfi (67,3%).
- Większa częstość występowania i nasilenie spodziewanych działań niepożądanych obserwowano u osób w wieku od 12 do 13 miesięcy oraz od 13 do 26 lat. Większą częstość występowania

nieoczekiwanych działań niepożądanych obserwowano u osób w wieku od 12 do 13 miesięcy, które otrzymały szczepionkę MenQuadfi jednocześnie ze szczepionką przeciw meningokokom serogrupy B (MenB), w porównaniu z podawaniem wyłącznie szczepionki MenQuadfi.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej zaobserwowano (1) podczas badań klinicznych, w ramach których podawano wyłącznie szczepionkę MenQuadfi osobom w wieku 2 lat i starszym oraz (2) podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu. Profil bezpieczeństwa obserwowany u niemowląt i małych dzieci w wieku od 6 tygodni do 23 miesięcy przedstawiono w punkcie dotyczącym dzieci i młodzieży.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz według następujących częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$);

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$);

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$);

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane po podawaniu szczepionki MenQuadfi w ramach badań klinicznych i nadzoru po wprowadzeniu do obrotu u osób w wieku 2 lat i starszych

Klasyfikacja układów i narządów wg. MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Anafilaksja ¹
	Częstość nieznana	Nadwrażliwość ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy
	Częstość nieznana	Drgawki gorączkowe ¹ , drgawki ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Wymioty, nudności
	Rzadko	Biegunka, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Pokrzywka, świąd, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśni
	Rzadko	Ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Złe samopoczucie
		Ból w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Gorączka
		W miejscu wstrzyknięcia: obrzęk, rumień
	Niezbyt często	Uczucie zmęczenia
		W miejscu wstrzyknięcia: świąd, ucieplenie, zasinienie, wysypka
	Rzadko	Dreszcze, ból pod pachą
		W miejscu wstrzyknięcia: stwardnienie
	Częstość nieznana	W miejscu wstrzyknięcia: zapalenie tkanki łącznej ¹

¹ Działanie niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Profil bezpieczeństwa szczepionki MenQuadfi u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat był zasadniczo porównywalny z profilem stwierdzanym u osób dorosłych. U dzieci w wieku od 2 do 9 lat rumień i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia szczepionki MenQuadfi były obserwowane częściej (bardzo często) niż w starszych grupach wiekowych.

Dzieci w wieku od 6 tygodni do 23 miesięcy

Profil bezpieczeństwa szczepionki MenQuadfi podawanej jako dawka uzupełniająca w drugim roku życia jednocześnie ze standardowymi szczepionkami pediatrycznymi był podobny do profilu bezpieczeństwa u niemowląt w wieku od 6 tygodni do 11 miesięcy.

Następujące reakcje wymienione poniżej w Tabeli 2 zgłaszano po podawaniu szczepionki MenQuadfi niemowlętom i małym dzieciom w trakcie badań klinicznych oraz nadzoru po wprowadzeniu do obrotu:

Tabela 2: Działania niepożądane po podaniu szczepionki MenQuadfi w ramach badań klinicznych i nadzoru po wprowadzeniu do obrotu u dzieci w wieku od 6 tygodni do 23 miesięcy

Klasyfikacja układów i narządów wg. MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Anafilaksja ¹
	Częstość nieznana	Nadwrażliwość ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Utrata apetytu
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość
	Niezbyt często	Bezsenność ³
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność
	Częstość nieznana	Drgawki gorączkowe ¹ , drgawki ¹
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	Zaczerwienienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty ²
	Często	Biegunka ³
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka ³ , wysypka
	Rzadko	Wybroczyny, rumień
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka, nietypowy płacz
		W miejscu wstrzyknięcia: bolesność/ból, rumień, obrzęk
	Często	W miejscu wstrzyknięcia: zasinienie
	Niezbyt często	W miejscu wstrzyknięcia: krwawienie, stwardnienie, wysypka, ucieplenie, świąd ³
	Częstość nieznana	W miejscu wstrzyknięcia: zapalenie tkanki łącznej ¹

¹ Działanie niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

² Rzadziej u małych dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy

³ Rzadziej u niemowląt rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tygodni do 11 miesięcy

Niemowlęta urodzone przedwcześnie

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki MenQuadfi oceniono u 237 niemowląt przedwcześnie urodzonych (od 31. do < 37. tygodnia ciąży) i nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania

działań niepożądanych po podaniu szczepionki MenQuadfi między tymi niemowlętami a niemowlętami urodzonymi o czasie.

Podeszły wiek

Ogółem, w ciągu 7 dni po szczepieniu pojedynczą dawką szczepionki MenQuadfi obserwowano te same miejscowe oraz ogólne działania niepożądane u starszych dorosłych (w wieku 56 lat i starszych) i młodszych dorosłych (w wieku od 18 do 55 lat), jednak starsi dorośli doświadczali tych reakcji z mniejszą częstością; z wyjątkiem świądu w miejscu wstrzyknięcia, który występował częściej (często) u starszych dorosłych. Te działania niepożądane miały przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie szczepionki MenQuadfi jest mało prawdopodobne ze względu na to, że jest dostępna w fiolce jednodawkowej. W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie czynności życiowych i ewentualne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki meningokokowe, kod ATC: J07AH08

Mechanizm działania

Przeciwciała przeciw otoczce polisacharydowej meningokoków chronią przed chorobą meningokokową poprzez aktywność bakteriobójczą zależną od układu dopełniacza.

Szczepionka MenQuadfi indukuje wytwarzanie przeciwciał bakteriobójczych skierowanych przeciw polisacharydom otoczkowym *Neisseria meningitidis* grup A, C, W i Y.

Immunogenność

Immunogenność szczepionki MenQuadfi w ramach szczepienia podstawowego i przypominającego oceniano u niemowląt (od ukończenia 6. tygodnia życia), małych dzieci, dzieci i młodzieży, dorosłych i osób w podeszłym wieku. Ponadto dostępne są dane kliniczne dotyczące utrzymywania się odpowiedzi przeciwciał od co najmniej 3 lat do 7 lat po szczepieniu podstawowym szczepionką MenQuadfi (opisane szczegółowo poniżej).

Podstawowe analizy immunogenności zostały przeprowadzone poprzez ocenę aktywności bakteriobójczej surowicy (SBA) mierzonej przy użyciu ludzkiej surowicy jako źródła egzogennych składników dopełniacza (hSBA). Dostępne są dane z oznaczeń dopełniacza u królików (rSBA), wykonywanych w podgrupach wszystkich grup wiekowych. Są one ogólnie zgodne z zaobserwowanymi trendami w wynikach oznaczeń z użyciem ludzkiego dopełniacza (hSBA). Ponadto podstawowe analizy

immunogenności zostały przeprowadzone poprzez ocenę hSBA i rSBA dla serogrupy C w badaniu MEQ00065 [NCT03890367] .

Immunogenność u niemowląt rozpoczynających szczepienie od ukończenia 6. tygodnia życia do 11 miesięcy

W badaniu MET58 (NCT03547271) oceniono immunogenność szczepionki MenQuadfi po dwóch dawkach szczepienia podstawowego podawanych niemowlętom w pierwszym roku życia oraz dawce uzupełniającej od 12. miesiąca życia. Pierwszą dawkę podano między 6. a <12. tygodniem życia, drugą po co najmniej 2 miesiącach, a dawkę uzupełniającą w wieku 12–18 miesięcy. Odpowiedź porównano z odpowiedzią uzyskaną po podaniu szczepionki MenACWY-TT. Szczepionki podawano jednocześnie ze standardowymi szczepionkami stosowanymi u dzieci, w tym szczepionkami DTaP-IPV-HB-Hib, PCV10 lub PCV13 (z każdą dawką szczepionki MenQuadfi) oraz szczepionką MMR (z dawką uzupełniającą szczepionki MenQuadfi).

Wykazano nie mniejszą skuteczność, opartą na wskaźnikach seroprotekcji, po szczepieniu podstawowym niemowląt (po dawce 2.) szczepionką MenQuadfi w porównaniu ze szczepionką MenACWY-TT w odniesieniu do serogrup C, W i Y, jednak nie dla serogrupy A.

Wykazano nie mniejszą skuteczność, opartą na GMT hSBA, po dawce uzupełniającej szczepionki MenQuadfi w porównaniu ze szczepionką MenACWY-TT w odniesieniu do serogrup C, W i Y, przy czym GMT hSBA dla szczepionki MenQuadfi były wyższe niż dla szczepionki MenACWY-TT dla tych serogrup. Nie wykazano nie mniejszej skuteczności GMT hSBA dla serogrupy A.

Tabela 3: Porównanie surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej po podaniu 2 dawek szczepionki MenQuadfi lub MenACWY-TT w odstępie 2 miesięcy, przy czym pierwszą dawkę podano niemowlętom w wieku od 6 do <12 tygodni, oraz po dawce uzupełniającej w wieku 12–18 miesięcy (badanie MET58*)

	Szczepionka MenQuadfi			Szczepionka MenACWY-TT		
Punkty końcowe w podziale na serogrupy	Dzień 30 - Po dawce 2 [#]	Dzień 0 - Przed dawką uzupełniającą ^s	Dzień 30 - Po dawce uzupełniającej ^s	Dzień 30 - Po dawce 2 [#]	Dzień 0 - Przed dawką uzupełniającą ^s	Dzień 30 - Po dawce uzupełniającej ^s
A	N = 507-508	N = 540	N = 542-543	N = 504-508	N = 567	N = 564-567
% ≥ 1:8 (seroprotekcja)	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)
% odpowiedź serologiczna [^]	57,2 (52,8; 61,6)	-	90,6 (87,8; 92,9)	70,4 (66,2; 74,4)	-	91,7 (89,1; 93,8)
GMT hSBA	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
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)**	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)
% odpowiedź serologiczna^	97,6 (95,9; 98,8)	-	98,7 (97,4; 99,5)	89,3 (86,3; 91,8)	-	91,3 (88,7; 93,5)
GMT hSBA&	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
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)**	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)
% odpowiedź serologiczna^	95,7 (93,6; 97,3)	-	99,4 (98,4; 99,9)	93,3 (90,7; 95,3)	-	98,4 (97,0; 99,3)
GMT hSBA&	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
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)**	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)
% odpowiedź serologiczna^	93,8 (91,3; 95,7)	-	98,7 (97,4; 99,5)	90,3 (87,4; 92,7)	-	96,9 (95,1; 98,1)
GMT hSBA&	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)

* Numer identyfikacyjny badania klinicznego NCT03547271

** Spełnione kryterium co najmniej równoważności po podaniu 2. dawki

^ Analiza post-hoc: spełnione kryterium co najmniej równoważności po dawce uzupełniającej.

& Spełnione kryterium co najmniej równoważności po podaniu dawki uzupełniającej

N liczba obliczona w analizowanej populacji zgodnej z protokołem badania 1 z ważnymi wynikami badań serologicznych. Dzień 30 po 2. dawce = 30 dni po zakończeniu szczepienia podstawowego podawanego niemowlętom (po dawce 2).

\$ N liczba obliczona w analizowanej populacji zgodnej z protokołem badania 2 z ważnymi wynikami badań serologicznych. Dzień 0 przed dawką uzupełniającą = przed podaniem dawki uzupełniającej. Dzień 30 po dawce uzupełniającej = 30 dni po podaniu dawki uzupełniającej.

Odpowiedź serologiczna na szczepienie jest definiowana następująco: w przypadku osoby z mianem przed szczepieniem (w Dniu 0 przed szczepieniem po 2 miesiącach od podania pierwszej dawki) $< 1:8$, u którego miano po szczepieniu musi wynosić $\geq 1:16$; w przypadku osoby z mianem przed szczepieniem (w Dniu 0 przed szczepieniem po 2 miesiącach od podania pierwszej dawki) $\geq 1:8$, miano po szczepieniu musi być co najmniej 4-krotnie wyższe niż miano przed szczepieniem.

W badaniu MET58 oceniono immunogenność 3 dawek w ramach szczepienia podstawowego podawanych w wieku 2., 4. i 6. miesięcy w grupie niemowląt (N=90). Trzydzieści dni po podaniu trzeciej dawki w wieku 6 miesięcy odsetek osób z mianem hSBA $\geq 1:8$ wynosił 81,8% (95% CI: 72,2; 89,2) dla serotypu A i 98,9% (95% CI: 94,0; 100) dla serotypów C, W i Y. Odsetek osób z mianem hSBA $\geq 1:8$ wzrósł od okresu przed, do okresu po szczepieniu uzupełniającym z 52,8% (95% CI: 41,9; 63,5) do 82,0% (95% CI: 72,5; 89,4) dla serotypu A, z 92,1% (95% CI: 84,5; 96,8) do 100% (95% CI: 95,8; 100) dla serotypu C, ze 100% (95% CI: 96,0; 100) do 100% (95% CI: 95,8; 100) dla serogrupy W i ze 100% (95% CI: 96,0; 100) do 100% (95% CI: 95,9; 100) dla serogrupy Y.

Immunogenność u małych dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy

Immunogenność u małych dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy była oceniana w trzech badaniach klinicznych (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371]) i MEQ00065 [NCT03890367]).

Badanie MET51 zostało przeprowadzone z udziałem małych dzieci, które albo nie otrzymały wcześniej szczepionki przeciw meningokokom albo otrzymały monowalentną skoniugowaną szczepionkę przeciw meningokokom grupy C w pierwszym roku życia (patrz tabela 4).

Tabela 4: Porównanie surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej 30 dni po podaniu szczepionek MenQuadfi i MenACWY-TT wyłącznie u małych dzieci nieszczepionych wcześniej przeciw meningokokom oraz u małych dzieci z połączonych grup (nieszczepionych wcześniej + szczepionych wcześniej szczepionką MenC), w wieku od 12 do 23 miesięcy (badanie MET51*)

Punkty końcowe w podziale na serogrupy	Szczepionka MenQuadfi (95% CI) Nieszczepieni wcześniej	Szczepionka MenACWY-TT (95% CI) Nieszczepieni wcześniej	Szczepionka MenQuadfi (95% CI) Grupa połączona (nieszczepieni wcześniej + po szczepieniu podstawowym MenC)	Szczepionka MenACWY-TT (95% CI) Grupa połączona (nieszczepieni wcześniej + po szczepieniu podstawowym MenC)
A	N = 293	N = 295	N = 490	N = 393-394
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)**	90,8 (86,9; 93,8)	89,5 (85,4; 92,7)	90,4 (87,4; 92,9)	91,6 (88,4; 94,2)
% odpowiedź serologiczna	76,8 (71,5; 81,5)	72,5 (67,1; 77,6)	76,5 (72,5; 80,2)	77,1 (72,6; 81,2)

Punkty końcowe w podziale na serogrupy	Szczepionka MenQuadfi (95% CI) Nieszczepieni wcześniej	Szczepionka MenACWY-TT (95% CI) Nieszczepieni wcześniej	Szczepionka MenQuadfi (95% CI) Grupa połączona (nieszczepieni wcześniej + po szczepieniu podstawowym MenC)	Szczepionka MenACWY-TT (95% CI) Grupa połączona (nieszczepieni wcześniej + po szczepieniu podstawowym MenC)
GMT hSBA	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 (seroprotekcja)**	99,3 (97,6; 99,9)	81,4 (76,4; 85,6)	99,2 (97,9; 99,8)	85,5 (81,7; 88,9)
% odpowiedź serologiczna	98,3 (96,1; 99,4)	71,5 (66,0; 76,6)	97,1 (95,2; 98,4)	77,4 (72,9; 81,4)
GMT hSBA	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 (seroprotekcja)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84,0 (80,0; 87,5)
% odpowiedź serologiczna	67,6 (61,9; 72,9)	66,6 (60,9; 71,9)	70,8 (66,5; 74,8)	68,4 (63,6; 73,0)
GMT hSBA	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 (seroprotekcja)**	93,2 (89,7; 95,8)	91,6 (87,8; 94,5)	94,3 (91,8; 96,2)	91,6 (88,5; 94,2)
% odpowiedź serologiczna	81,9 (77,0; 86,1)	79,1 (74,0; 83,5)	84,8 (81,3; 87,9)	78,9 (74,6; 82,9)
GMT hSBA	38,0 (33,0; 43,9)	32,2 (28,0; 37,0)	41,7 (37,5; 46,5)	31,9 (28,4; 36,0)

* Numer identyfikacyjny badania klinicznego NCT02955797

N: liczba osób w analizowanej populacji zgodnej z protokołem badania z ważnymi wynikami badań serologicznych. Liczba osób jest zmienna w zależności od punktów w czasie i serogrupy.

95% CI pojedynczej proporcji, obliczony dokładną metodą dwumianową.

** Spełnione kryterium co najmniej równoważności

Odpowiedź u małych dzieci szczepionych wcześniej skoniugowanymi szczepionkami przeciw MenC w pierwszym roku u życia

W badaniu MET51 (NCT02955797) u większości małych dzieci (w wieku 12-23 miesięcy) zaszczepionych wcześniej monowalentną skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom grupy C, miana hSBA w 30. dniu po szczepieniu wynosiły $\geq 1:8$ w grupie, która otrzymała szczepionkę MenQuadfi (N = 198) ($\geq 86,7\%$) oraz w grupie, która otrzymała szczepionkę MenACWY-TT (N = 99) ($\geq 85,7\%$). Dzieci te otrzymały w okresie niemowlęcym szczepionkę MenC-TT lub szczepionkę MenC-CRM. Wskaźniki seroprotekcji po szczepieniu były porównywalne pomiędzy MenQuadfi i MenACWY-TT dla wszystkich serogrup, niezależnie od historii wcześniejszego szczepienia.

U małych dzieci uprzednio zaszczepionych szczepionką MenC-CRM, średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) przeciw serogrupie A były niższe w grupie otrzymującej szczepionkę MenQuadfi (N = 49) niż w grupie otrzymującej MenACWY-TT (N = 25) (12,0, 95% CI: 8,23; 17,5) vs 42,2 (95%CI: 25,9; 68,8). Po podaniu szczepionki MenQuadfi lub MenACWY-TT, wskaźniki seroprotekcji u małych dzieci zaszczepionych szczepionką MenC-CRM wynosiły odpowiednio 68,8% (95% CI: 53,7; 81,3) vs 96,0% (95% CI: 79,6; 99,9) dla serogrupy A; 95,7% (95% CI: 85,5; 99,5) vs 92,0% (95% CI: 74,0; 99,0) dla serogrupy C; 68,1% (95% CI: 52,9; 80,9) vs 79,2% (95% CI: 57,8; 93,2) dla serogrupy W i 95,8% (95% CI: 85,7; 99,5) vs 80,0% (95% CI: 59,3; 93,2) dla serogrupy Y. Znaczenie kliniczne tych wyników jest nieznane. Obserwację tę można wziąć pod uwagę w przypadku osób z grupy wysokiego ryzyka zakażenia MenA, którzy otrzymali szczepionkę MenC-CRM w pierwszym roku życia.

Badanie MET57 (NCT03205371) obejmowało małe dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy nieszczepione wcześniej przeciw meningokokom i miało na celu ocenę immunogenności jednoczesnego podania szczepionki MenQuadfi ze szczepionkami pediatrycznymi (MMR+V, DTaP-IPV-HB-Hib lub PCV-13). Ogółem wskaźniki seroprotekcji hSBA po szczepieniu u dzieci, które otrzymały szczepionkę MenQuadfi, były wysokie w odniesieniu do wszystkich serogrup (pomiędzy 88,9% a 100%). Wskaźniki odpowiedzi immunologicznej i seroprotekcji wobec serogrupy A były porównywalne, gdy szczepionkę MenQuadfi podawano jednocześnie z PCV-13 i gdy podawano wyłącznie MenQuadfi (56,1%, [95% CI: 48,9; 63,2] and 83,7% [95% CI: 77,7; 88,6] vs 71,9% [95%CI: 61,8; 80,6] i 90,6% [95%CI: 82,9; 95,6]). Były różnice GMT hSBA wobec serogrupy A, gdy szczepionka MenQuadfi była podawana równocześnie z PCV-13 (N = 196) w porównaniu z jej samodzielnym podaniem (N = 96) (odpowiednio 24,6 [95%CI: 20,2; 30,1]) i 49,0 [95%CI: 36,8; 65,3]). Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane, ale obserwację tę można wziąć pod uwagę w przypadku osób z grupy wysokiego ryzyka zakażenia MenA i w konsekwencji podanie szczepionek MenQuadfi i PCV-13 może być rozdzielone.

Badanie MEQ00065 (NCT03890367) zostało przeprowadzone z udziałem dzieci w wieku 12-23 miesięcy, które nie otrzymały wcześniej szczepionki przeciw meningokokom, w celu oceny immunogenności wobec serogrupy C po podaniu pojedynczej dawki szczepionki MenQuadfi w porównaniu do szczepionek MenACWY-TT lub MenC-TT, używając testów hSBA i rSBA.

Wyższa skuteczność szczepionki MenQuadfi została wykazana w porównaniu do szczepionki MenACWY-TT dla wskaźnika seroprotekcji hSBA oraz hSBA i rSBA GMTs wobec meningokokowej serogrupy C. Wykazano nie mniejszą skuteczność dla wskaźnika seroprotekcji rSBA w stosunku do meningokokowej serogrupy C.

Wyższa skuteczność szczepionki MenQuadfi została również wykazana w porównaniu ze szczepionką MenC-TT na podstawie GMTs rSBA i hSBA wobec meningokokowej serogrupy C i wykazano nie mniejszą skuteczność dla wskaźnika seroprotekcji rSBA i hSBA w stosunku do meningokokowej serogrupy C (patrz tabela 5).

Tabela 5: Porównanie odpowiedzi przeciwciał bakteriobójczych hSBA i rSBA dla serogrupy C na szczepionki MenQuadfi, MenACWY-TT i MenC-TT 30 dni po szczepieniu małych dzieci w wieku 12-23 miesięcy, które nie były wcześniej szczepione przeciw meningokokom (badanie MEQ00065*).

Punkty końcowe	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 (Seroprotekcja)	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)
% Seroodpowiedź	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)
GMT	515 [§] (450; 591)	31,6 (26,5; 37,6)	227 (198; 260)	2143 [¶] (1870; 2456)	315 (252; 395)	1624 (1425; 1850)

* Identyfikator badania klinicznego NCT03890367

wyższa skuteczność szczepionki MenQuadfi wykazana w porównaniu do szczepionki MenACWY-TT (wskaźnik seroprotekcji hSBA)

§ nie mniejsza skuteczność szczepionki MenQuadfi wykazana w porównaniu do szczepionek MenACWY-TT i MenC-TT (GMT hSBA)

§ wyższa skuteczność szczepionki MenQuadfi wykazana w porównaniu do szczepionek MenACWY-TT i MenC-TT (GMT hSBA)

¶ nie mniejsza skuteczność szczepionki MedQuadfi wykazana w porównaniu do szczepionki MenACWY-TT i MenC-TT (wskaźniki seroprotekcji rSBA)

¶ wyższa skuteczność szczepionki MenQuadfi wykazana w porównaniu do szczepionek MenACWY-TT i MenC-TT (GMT rSBA)

N: liczba osób w analizowanej populacji zgodnej z protokołem badania z ważnymi wynikami badań serologicznych.

95% CI pojedynczej proporcji, obliczony dokładną metodą dwumianową

Immunogenność u dzieci w wieku od 2 do 9 lat

Immunogenność u dzieci w wieku od 2 do 9 lat oceniano w badaniu MET35 (NCT03077438) (podział według wieku od 2 do 5 i od 6 do 9 lat), w którym porównywano odpowiedzi immunologiczne po podaniu szczepionki MenQuadfi lub MenACWY-CRM.

Ogółem u dzieci w wieku od 2 do 9 lat wykazano na podstawie testu hSBA, że odpowiedź immunologiczna w przypadku MenQuadfi jest nie mniejsza względem MenACWY-CRM dla wszystkich czterech serogrup.

Tabela 6: Porównanie surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej 30 dni po podaniu szczepionek MenQuadfi i MenACWY-CRM u dzieci w wieku od 2 do 5 lat i od 6 do 9 lat, nieszczepionych wcześniej przeciw meningokokom (badanie MET35*)

Wiek od 2 do 5 lat			Wiek od 6 do 9 lat	
Punkty końcowe w podziale na serogrupy	Szczepionka MenQuadfi (95% CI)	Szczepionka MenACWY-CRM (95% CI)	Szczepionka MenQuadfi (95% CI)	Szczepionka MenACWY-CRM (95% CI)
A	N = 227-228	N = 221	N = 228	N = 237
% ≥ 1:8 (seroprotekcja)	84,6 (79,3; 89,1)	76,5 (70,3; 81,9)	88,2 (83,2; 92,0)	81,9 (76,3; 86,5)
% odpowiedź serologiczna	52,4 (45,7; 59,1)	44,8 (38,1; 51,6)	58,3 (51,6; 64,8)	50,6 (44,1; 57,2)
GMT hSBA	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 (seroprotekcja)	97,4 (94,4; 99,0)	64,6 (57,9; 70,8)	98,3 (95,6; 99,5)	69,5 (63,2; 75,3)
% odpowiedź serologiczna	94,3 (90,5; 96,9)	43,2 (36,6; 50,0)	96,1 (92,7; 98,2)	52,1 (45,5; 58,6)
GMT hSBA	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 (seroprotekcja)	90,8 (86,3; 94,2)	80,6 (74,8; 85,6)	98,7 (96,2; 99,7)	91,6 (87,3; 94,8)
% odpowiedź serologiczna	73,8 (67,6; 79,4)	61,3 (54,5; 67,7)	83,8 (78,4; 88,4)	66,7 (60,3; 72,6)
GMT hSBA	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 (seroprotekcja)	97,8 (95,0; 99,3)	86,9 (81,8; 91,1)	99,1 (96,9; 99,9)	94,5 (90,8; 97,0)
% odpowiedź serologiczna	88,2 (83,3; 92,1)	77,0 (70,9; 82,4)	94,8 (91,0; 97,3)	81,4 (75,9; 86,2)
GMT hSBA	49,8 (43,0; 57,6)	36,1 (29,2; 44,7)	95,1 (80,2; 113)	51,8 (42,5; 63,2)

* Numer identyfikacyjny badania klinicznego NCT03077438

N: liczba osób w analizowanej populacji zgodnej z protokołem badania z ważnymi wynikami badań serologicznych. Liczba osób jest zmienna w zależności od punktów czasowych i serogrupy.

95% CI pojedynczej proporcji, obliczony dokładną metodą dwumianową.

Immunogenność u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat

Badanie MET50 (NCT02199691) przeprowadzono z udziałem osób nieszczepionych wcześniej przeciw meningokokom i oceniano w nim odpowiedzi immunologiczne po podaniu wyłącznie szczepionki

MenQuadfi, wyłącznie szczepionki MenACWY-CRM, szczepionki MenQuadfi jednocześnie ze szczepionkami Tdap i 4vHPV lub wyłącznie szczepionek Tdap i 4vHPV.

Badanie MET43 (NCT02842853) przeprowadzono w celu dokonania oceny immunogenności szczepionki MenQuadfi w porównaniu ze szczepionką MenACWY-DT u dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat).

Tabela 7: Porównanie surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej 30 dni po podaniu szczepionek MenQuadfi i MenACWY-CRM lub MenACWY-DT u osób w wieku od 10 do 17 lat, nieszczepionych wcześniej przeciw meningokokom (badanie MET50* i MET43*)

	Badanie MET50		Badanie MET43	
Punkty końcowe w podziale na serogrupy	Szczepionka MenQuadfi	Szczepionka MenACWY-CRM	Szczepionka MenQuadfi	Szczepionka MenACWY-DT
A	N = 463	N = 464	N = 1 097	N = 300
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	93,5 (90,9; 95,6)	82,8 (79,0; 86,1)	96,2 (94,9; 97,2)	89,0 (84,9; 92,3)
% odpowiedź serologiczna ^{***}	75,6 (71,4; 79,4)	66,4 (61,9; 70,7)	74,0 (71,3; 76,6)	55,3 (49,5; 61,0)
GMT hSBA	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
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	98,5 (96,9; 99,4)	76,0 (71,9; 79,8)	98,5 (97,5; 99,1)	74,7 (69,3; 79,5)
% odpowiedź serologiczna ^{***}	97,2 (95,2; 98,5)	72,6 (68,3; 76,6)	95,6 (94,2; 96,8)	53,3 (47,5; 59,1)
GMT hSBA	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
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	99,1 (97,8; 99,8)	90,7 (87,7; 93,2)	98,3 (97,3; 99,0)	93,7 (90,3; 96,1)
% odpowiedź serologiczna ^{***}	86,2 (82,7; 89,2)	66,6 (62,1; 70,9)	84,5 (82,2; 86,6)	72,0 (66,6; 77,0)
GMT hSBA	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
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	97,2 (95,2; 98,5)	83,2 (79,5; 86,5)	99,1 (98,3; 99,6)	94,3 (91,1; 96,7)
% odpowiedź serologiczna ^{***}	97,0 (95,0; 98,3)	80,8 (76,9; 84,3)	95,6 (94,2; 96,8)	85,7 (81,2; 89,4)
GMT hSBA	75,7 (66,2; 86,5)	27,6 (23,8; 32,1)	208 (189; 228)	80,3 (65,6; 98,2)

* Numer identyfikacyjny badania klinicznego NCT02199691 (MET50) oraz NCT02842853 (MET43).

N: liczba osób w analizowanej populacji zgodnej z protokołem badania z ważnymi wynikami badań serologicznych.

95% CI pojedynczej proporcji, obliczony dokładną metodą dwumianową.

** Miana hSBA $\geq 1:8$ po szczepieniu u osób z mianami hSBA $< 1:8$ przed szczepieniem lub co najmniej 4-krotne zwiększenie mian hSBA po szczepieniu w porównaniu ze stanem przed szczepieniem u osób z mianami hSBA $\geq 1:8$ przed szczepieniem.

Spełnione kryterium co najmniej równoważności.

Badanie MEQ00071 (NCT04490018) przeprowadzono u dzieci i młodzieży nieszczepionych wcześniej przeciw meningokokom lub którzy otrzymali szczepionki MenC przed ukończeniem drugiego roku życia. Seroprotekcję oceniano 30 dni po podaniu wyłącznie szczepionki MenQuadfi, wyłącznie szczepionki MenACWY TT lub MenQuadfi jednocześnie ze szczepionkami Tdap-IPV i 9vHPV.

Tabela 8: Porównanie surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej 30 dni po podaniu szczepionek MenQuadfi i MenACWY-TT u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat, nieszczepionych wcześniej przeciw meningokokom (badanie MEQ00071*)

Punkty końcowe w podziale na serogrupy	Szczepionka MenQuadfi (95% CI)	Szczepionka MenACWY-TT (95% CI)
A	N = 158-159	N = 159-160
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)**	97,5 (93,7; 99,3)	92,5 (87,3; 96,1)
% odpowiedź serologiczna	88,0 (81,9; 92,6)	75,5 (68,0; 81,9)
GMT hSBA	78,2 (64,6; 94,7)	56,0 (44,0; 71,2)
C	N = 158-159	N = 160-161
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)**	100 (97,7; 100)	95,0 (90,4; 97,8)
% odpowiedź serologiczna	99,4 (96,5; 100)	88,8 (82,8; 93,2)
GMT hSBA	2294 (1675; 3142)	619 (411; 931)
W	N = 159	N = 159
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)**	100 (97,7; 100)	98,8 (95,6; 99,8)
% odpowiedź serologiczna	93,1 (88,0; 96,5)	81,4 (74,5; 87,1)
GMT hSBA	134 (109; 164)	64,6 (52,5; 79,4)
Y	N = 158	N = 160
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)**	99,4 (96,5; 100)	98,1 (94,6; 99,6)
% odpowiedź serologiczna	98,7 (95,5; 99,8)	88,1 (82,1; 92,7)
GMT hSBA	169 (141; 202)	84,8 (68,3; 105)

* Numer identyfikacyjny badania klinicznego NCT04490018

N: liczba osób w analizowanej populacji zgodnej z protokołem badania z ważnymi wynikami badań serologicznych. Liczba osób jest zmienna w zależności od punktów czasowych i serogrupy.

95% CI pojedynczej proporcji, obliczony dokładną metodą dwumianową.

** Spełnione kryterium co najmniej równoważności.

W analizie eksploracyjnej w nielosowej grupie uczestników (N = 60) oceniano odpowiedź immunologiczną i wskaźniki ochrony w 6. i 30. dniu po jednoczesnym podaniu szczepionki MenQuadfi ze szczepionkami Tdap-IPV i 9vHPV. Odsetek osób z seroprotekcją dla serogrupy A nie wzrósł w ciągu 6 dni, podczas gdy większość osób miała seroprotekcję przeciwko serogrupom C, W i Y (> 94%). Po 30 dniach wskaźniki ochrony w tej podgrupie były porównywalne do całej badanej populacji, przedstawionej w Tabeli 8.

Odpowiedź u osób w zależności od statusu szczepienia MenC

Odpowiedź serologiczna po szczepieniu i GMT hSBA przeciw serogrupie C były wyższe u osób nieszczepionych wcześniej przeciw meningokokom, które otrzymały szczepionkę MenQuadfi, niż u tych, które otrzymały szczepionkę MenACWY TT, przy czym wskaźniki seroprotekcji również wykazywały tendencję wzrostową. Nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi przeciwciał u osób zaszczepionych MenC między grupami.

Immunogenność u dorosłych w wieku od 18 do 55 lat

Badanie MET43 (NCT02842853) również oceniało immunogenność szczepionki MenQuadfi w porównaniu ze szczepionką MenACWY-DT u dorosłych w wieku od 18 do 55 lat.

Tabela 9: Porównanie surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej 30 dni po podaniu szczepionek MenQuadfi i MenACWY-DT u dorosłych w wieku od 18 do 55 lat, nieszczepionych wcześniej przeciw meningokokom (badanie MET43*)

Punkty końcowe w podziale na serogrupy	Szczepionka MenQuadfi (95% CI)		Szczepionka MenACWY-DT (95% CI)	
A	N = 1406-1408		N = 293	
% ≥ 1:8 (seroprotekcja)	93,5	(92,1; 94,8)	88,1	(83,8; 91,5)
% odpowiedź serologiczna**	73,5	(71,2; 75,8)	53,9	(48,0; 59,7)
GMT hSBA	106	(97,2; 117)	52,3	(42,8; 63,9)
C	N = 1406-1408		N = 293	
% ≥ 1:8 (seroprotekcja)	93,5	(92,0; 94,7)	77,8	(72,6; 82,4)
% odpowiedź serologiczna**	83,4	(81,4; 85,3)	42,3	(36,6; 48,2)
GMT hSBA	234	(210; 261)	37,5	(29,0; 48,5)
W	N = 1408-1410		N = 293	
% ≥ 1:8 (seroprotekcja)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)
% odpowiedź serologiczna**	77,0	(74,7; 79,2)	50,2	(44,3; 56,0)
GMT hSBA	75,6	(68,7; 83,2)	33,2	(26,3; 42,0)
Y	N = 1408-1410		N = 293	
% ≥ 1:8 (seroprotekcja)	98,6	(97,8; 99,1)	81,2	(76,3; 85,5)
% odpowiedź serologiczna**	88,1	(86,3; 89,8)	60,8	(54,9; 66,4)
GMT hSBA	219	(200; 239)	54,6	(42,3; 70,5)

* Numer identyfikacyjny badania klinicznego NCT02842853

N: liczba osób w analizowanej populacji zgodnej z protokołem badania z ważnymi wynikami badań serologicznych. Liczba osób jest zmienna w zależności od punktów czasowych i serogrupy.

95% CI pojedynczej proporcji, obliczony dokładną metodą dwumianową.

** Spełnione kryterium co najmniej równoważności.

Immunogenność u dorosłych w wieku 56 lat i starszych

Immunogenność u dorosłych w wieku ≥ 56 lat (średni wiek: 67,1 lat, przedział wiekowy: 56,0–97,2) oceniano w badaniu MET49 (NCT02842866) porównując immunogenność szczepionki MenQuadfi z immunogennością szczepionki polisacharydowej MenACWY.

Tabela 10: Porównanie surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej 30 dni po podaniu szczepionek MenQuadfi i polisacharydowej szczepionki MenACWY u dorosłych w wieku 56 lat i starszych, nieszczepionych wcześniej przeciw meningokokom (badanie MET49*)

Punkty końcowe w podziale na serogrupy	Szczepionka MenQuadfi (95% CI)		Polisacharydowa szczepionka MenACWY (95% CI)	
A	N = 433		N = 431	
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	89,4	(86,1; 92,1)	84,2	(80,4; 87,5)
% odpowiedź serologiczna**	58,2	(53,4; 62,9)	42,5	(37,7; 47,3)
GMT hSBA	55,1	(46,8; 65,0)	31,4	(26,9; 36,7)
C	N = 433		N = 431	
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	90,1	(86,9; 92,7)	71,0	(66,5; 75,2)
% odpowiedź serologiczna**	77,1	(72,9; 81,0)	49,7	(44,8; 54,5)
GMT hSBA	101	(83,8; 123)	24,7	(20,7; 29,5)
W	N = 433		N = 431	
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	77,4	(73,1; 81,2)	63,1	(58,4; 67,7)
% odpowiedź serologiczna**	62,6	(57,8; 67,2)	44,8	(40,0; 49,6)
GMT hSBA	28,1	(23,7; 33,3)	15,5	(13,0; 18,4)
Y	N = 433		N = 431	
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	91,7	(88,7; 94,1)	67,7	(63,1; 72,1)
% odpowiedź serologiczna**	74,4	(70,0; 78,4)	43,4	(38,7; 48,2)
GMT hSBA	69,1	(58,7; 81,4)	21,0	(17,4; 25,3)

* Numer identyfikacyjny badania klinicznego NCT02842866

N: liczba osób w analizowanej populacji zgodnej z protokołem badania z ważnymi wynikami badań serologicznych.

95% CI pojedynczej proporcji, obliczony dokładną metodą dwumianową.

** Spełnione kryterium co najmniej równoważności.

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej i odpowiedź na szczepienie przypominające szczepionką MenQuadfi u dzieci w wieku od 4 do 5 lat

W badaniu MET62 (NCT03476135) oceniono utrzymywanie się przeciwciał po podaniu dawki podstawowej oraz immunogenność i bezpieczeństwo stosowania dawki przypominającej szczepionki MenQuadfi u dzieci w wieku 4-5 lat. Te dzieci zaszczepiono pojedynczą dawką szczepionki MenQuadfi lub MenACWY-TT 3 lata wcześniej, w ramach badania II fazy MET54, gdy dzieci były w wieku 12-23 miesięcy. Utrzymywanie się przeciwciał przed podaniem dawki przypominającej szczepionki MenQuadfi

i odpowiedź immunologiczną po szczepieniu przypominającym oceniano w podziale wg szczepionki (MenQuadfi lub MenACWY-TT), którą dzieci otrzymały 3 lata wcześniej (patrz tabela 11).

W przypadku wszystkich serogrup, wartości GMT 3 lata po podaniu dawki podstawowej (w dniu 0 przed podaniem dawki przypominającej) były większe niż GMT przed podaniem dawki podstawowej, co wskazuje na długotrwałe utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej.

Tabela 11: Porównanie surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej 30 dni po szczepieniu przypominającym i jej utrzymywania się u dzieci (w wieku 4-5 lat) po szczepieniu podstawowym szczepionką MenQuadfi lub MenACWY-TT 3 lata wcześniej w trakcie badania MET54* – (badanie MET62)**

Punkty końcowe w podziale na serogrupy	MenQuadfi jako szczepienie przypominające w grupie, która otrzymała szczepienie podstawowe MenQuadfi (95% CI)			MenQuadfi jako szczepienie przypominające w grupie, która otrzymała szczepienie podstawowe MenACWY-TT (95% CI)			MenQuadfi jako szczepienie przypominające w grupie, która otrzymała szczepienie podstawowe MenQuadfi + MenACWY-TT (95% CI)		
	Utrzymywanie się przeciwciał [#] N = 42		Dawka przypominająca ^s N = 40	Utrzymywanie się przeciwciał [#] N = 49		Dawka przypominająca ^s N = 44	Utrzymywanie się przeciwciał [#] N = 91		Dawka przypominająca ^s N = 84
	Dzień 30 po dawce podstawowej	3 lata po dawce podstawowej (dzień 0 przed dawką przypominającą)		Dzień 30 po dawce podstawowej	3 lata po dawce podstawowej (dzień 0 przed dawką przypominającą)		Dzień 30 po dawce podstawowej	3 lata po dawce podstawowej (dzień 0 przed dawką przypominającą)	
A									
% ≥ 1:8 (seroprotekcja)	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)
% odpowiedź serologiczna	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	95,5 (84,5; 99,4)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
GMT hSBA	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 (seroprotekcja)	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)
% odpowiedź serologiczna	-	-	95,0 (83,1; 99,4)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
GMT hSBA	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 (seroprotekcja)	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)
% odpowiedź serologiczna	-	-	97,5 (86,8; 99,9)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	98,8 (93,5; 100)
GMT hSBA	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 (seroprotekcja)	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)
% odpowiedź serologiczna	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	100 (95,7; 100)
GMT hSBA	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)

* Identyfikator badania klinicznego MET54 – NCT03205358. Badanie przeprowadzono z udziałem dzieci w wieku 12-23 miesięcy.

** Identyfikator badania klinicznego MET62 – NCT03476135.

\$ N liczba obliczona w analizowanej populacji zgodnej z protokołem badania (ang. *Per Protocol Analysis Set*, PPAS) z ważnymi wynikami badań serologicznych; dawka przypominająca = dzień 30 badania MET62.

N liczba obliczona w populacji objętej pełną analizą utrzymywania się odpowiedzi (ang. *Full Analysis Set for Persistence*, FASP) z ważnymi wynikami badań serologicznych; dzień 30 po dawce podstawowej = dzień 30 badania MET54, 3 lata po dawce podstawowej (dzień 0 przed dawką przypominającą) = dzień 0 badania MET62.

Odpowiedź serologiczna na szczepienie: miano jest < 1:8 w punkcie wyjściowym z mianem po szczepieniu ≥ 1:16 lub miano jest ≥ 1:8 w punkcie wyjściowym z ≥ 4-krotnym wzrostem po szczepieniu.

95% CI pojedynczej proporcji, obliczony dokładną metodą dwumianową.

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej i odpowiedź na szczepienie przypominające szczepionką MenQuadfi u dzieci w wieku od 6 do 7 lat

W badaniu MEQ00073 (NCT04936685) oceniono utrzymywanie się przeciwciał po podaniu dawki podstawowej, immunogenność i bezpieczeństwo stosowania dawki przypominającej szczepionki MenQuadfi u dzieci w wieku od 6 do 7 lat, które 5 lat wcześniej otrzymały dawkę podstawową szczepionki MenQuadfi w ramach badania MET51, gdy były w wieku od 12 do 23 miesięcy (patrz tabela 12).

Dla wszystkich serogrup, 5 lat po szczepieniu podstawowym (przed dawką przypominającą) wartości GMT były wyższe niż GMT przed szczepieniem podstawowym, co wskazuje na długotrwałe utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej.

Tabela 12: Porównanie surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej 30 dni po szczepieniu przypominającym i jej utrzymywania się u dzieci (w wieku 6-7 lat) po szczepieniu podstawowym szczepionką MenQuadfi 5 lat wcześniej w trakcie badania MET51* – (badanie MEQ00073)**

	MenQuadfi jako szczepienie przypominające w grupie, która otrzymała szczepienie podstawowe MenQuadfi (95% CI)		
	Utrzymywanie się przeciwciał [#]		Dawka przypominająca ^s N = 88
Punkty końcowe w podziale na serogrupy	Dzień 30 po dawce podstawowej N = 208	5 lat po dawce podstawowej (dzień 0 przed dawką przypominającą) N = 208	
A			
% ≥ 1:8 (seroprotekcja)	90,4 (85,5; 94,0)	76,0 (69,6; 81,6)	98,9 (93,8; 100)
% odpowiedź serologiczna	-	-	93,2 (85,7; 97,5)
GMT hSBA	28,9 (24,5; 34,0)	14,5 (12,0; 17,5)	1143 (820; 1594)
C			
% ≥ 1:8 (seroprotekcja)	99,5 (97,4; 100)	85,1 (79,5; 89,6)	97,7 (92,0; 99,7)
% odpowiedź serologiczna	-	-	97,7 (92,0; 99,7)
GMT hSBA	1315 (1002; 1724)	37,6 (29,8; 47,4)	8933 (6252; 12764)
W			
% ≥ 1:8 (seroprotekcja)	83,7 (77,9; 88,4)	84,6 (79,0; 89,2)	100 (95,9; 100)
% odpowiedź serologiczna	-	-	98,9 (93,8; 100)
GMT hSBA	25,7 (21,3; 31,0)	30,7 (24,9; 37,9)	8656 (6393; 11721)
Y			
% ≥ 1:8 (seroprotekcja)	92,3 (87,8; 95,5)	68,8 (62,0; 75,0)	100 (95,9; 100)
% odpowiedź serologiczna	-	-	98,9 (93,8; 100)
GMT hSBA	41,6 (35,0; 49,6)	12,7 (10,5; 15,4)	3727 (2908; 4776)

* Identyfikator badania klinicznego MET51 – NCT02955797. Badanie przeprowadzono z udziałem małych dzieci w wieku 12-23 miesięcy.

** Identyfikator badania klinicznego MEQ00073 – NCT04936685

N liczba obliczona w populacji objętej pełną analizą utrzymywania się odpowiedzi (ang. *Full Analysis Set for Persistence*, FASP) z ważnymi wynikami badań serologicznych; dzień 30 po dawce podstawowej = dzień 30 badania MET51, 5 lat po dawce podstawowej (dzień 0 przed dawką przypominającą) = dzień 0 badania MEQ00073.

\$ N liczba obliczona w analizowanej populacji zgodnej z protokołem badania (ang. *Per Protocol Analysis Set*, PPAS) z ważnymi wynikami badań serologicznych; dawka przypominająca = dzień 30 badania MEQ00073, 5 lat po szczepieniu podstawowym w badaniu MET51.

Odpowiedź serologiczna na szczepienie: miano jest < 1:8 w punkcie wyjściowym z mianem po szczepieniu ≥ 1:16 lub miano jest ≥ 1:8 w punkcie wyjściowym z ≥ 4-krotnym wzrostem po szczepieniu.

95% CI pojedynczej proporcji, obliczony dokładną metodą dwumianową.

Odpowiedź u osób w zależności od statusu szczepienia MenC przed podaniem szczepionki MenQuadfi w badaniu MET51

Odpowiedzi serologiczne przeciw serogrupie C po podaniu dawki przypominającej szczepionki MenQuadfi były porównywalne niezależnie od statusu szczepienia MenC w pierwszym roku życia przed podaniem szczepienia podstawowego MenQuadfi 5 lat wcześniej w badaniu MET51.

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej i odpowiedzi na szczepienie przypominające szczepionką MenQuadfi u młodzieży i dorosłych w wieku od 13 do 26 lat

W badaniu MET59 (NCT04084769) oceniono utrzymywanie się przeciwciał po podaniu dawki podstawowej oraz immunogenność i bezpieczeństwo stosowania dawki przypominającej szczepionki MenQuadfi u młodzieży i dorosłych w wieku od 13 do 26 lat, którym podano wcześniej pojedynczą dawkę szczepionki MenQuadfi w badaniu MET50 lub MET43 bądź też szczepionki MenACWY-CRM w badaniu MET50 lub poza badaniem klinicznym w okresie ostatnich 3-6 lat. Utrzymywanie się przeciwciał przed podaniem dawki przypominającej szczepionki MenQuadfi i odpowiedzi immunologiczną po szczepieniu przypominającym oceniano w podziale wg rodzaju szczepionki (MenQuadfi lub MenACWY-CRM), którą uczestnicy badania otrzymali 3-6 lat wcześniej (patrz tabela 13).

W przypadku wszystkich serogrup wartości GMT 3-6 lat po podaniu dawki podstawowej (w dniu 0 przed podaniem dawki przypominającej) były większe niż GMT przed podaniem dawki podstawowej, co wskazuje na długotrwałe utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej.

Tabela 13: Porównanie surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej 6 i 30 dni po szczepieniu przypominającym i jej utrzymywania się u młodzieży i dorosłych (w wieku 13-26 lat) po szczepieniu podstawowym szczepionką MenQuadfi lub MenACWY-CRM 3-6 lat wcześniej w trakcie badania MET50*, MET43 lub poza badaniami firmy Sanofi Pasteur (badanie MET59***)**

Punkty końcowe w podziale na serogrupy	MenQuadfi jako szczepienie przypominające w grupie, która otrzymała szczepienie podstawowe MenQuadfi (95% CI)				MenQuadfi jako szczepienie przypominające w grupie, która otrzymała szczepienie podstawowe MenACWY-CRM (95% CI)			
	Utrzymywanie się przeciwciał [^]		Dawka przypominająca ^s		Utrzymywanie się przeciwciał [^]		Dawka przypominająca ^s	
	Dzień 30 po dawce podstawowej N = 376	3-6 lat po dawce podstawowej (dzień 0 przed dawką przypominającą) N = 379-380	Dzień 6 po dawce przypominającej N = 46	Dzień 30 po dawce przypominającej N = 174	Dzień 30 po dawce podstawowej N = 132-133	3-6 lat po dawce podstawowej (dzień 0 przed dawką przypominającą) N = 140	Dzień 6 po dawce przypominającej N = 45	Dzień 30 po dawce przypominającej N = 176
A								
% ≥ 1:8 (seroprotekcja)	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)
% odpowiedź serologiczna	-	-	82,6 (68,6; 92,2)	94,8 (90,4; 97,6)	-	-	77,8 (62,9; 88,8)	93,2 (88,4; 96,4)

GMT hSBA	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 (seroprotekcja)	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)
% odpowiedź serologiczna	-	-	89,1 (76,4; 96,4)	97,1 (93,4; 99,1)	-	-	93,3 (81,7; 98,6)	98,9 (96,0; 99,9)
GMT hSBA	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 (seroprotekcja)	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)
% odpowiedź serologiczna	-	-	97,8 (88,5; 99,9)	97,7 (94,2; 99,4)	-	-	88,9 (75,9; 96,3)	98,9 (96,0; 99,9)
GMT hSBA	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 (seroprotekcja)	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)
% odpowiedź serologiczna	-	-	95,7 (85,2; 99,5)	98,9 (95,9; 99,9)	-	-	91,1 (78,8; 97,5)	100 (97,9; 100)
GMT hSBA	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 – Badanie przeprowadzono z udziałem młodzieży (w wieku 10-17 lat).

**MET43 – Badanie przeprowadzono u dzieci, młodzieży i dorosłych (w wieku 10-55 lat).

***MET59 – NCT04084769

\$ N liczba obliczona w analizowanej populacji zgodnej z protokołem badania (ang. PPAS 1 i 2) z ważnymi wynikami badań serologicznych; dawka przypominająca = dzień 6 lub 30 badania MET59.

^N liczba obliczona w populacji objętej pełną analizą utrzymywania się odpowiedzi (ang. *Full Analysis Set for Persistence*, FASP) z ważnymi wynikami badań serologicznych. Liczba osób jest zmienna w zależności od punktów w czasie i serogrupy; po dawce podstawowej = dzień 30 badania MET50 lub MET43, 3-6 lat po dawce podstawowej (przed dawką przypominającą) = dzień 0 badania MET59.

Odpowiedź serologiczna na szczepienie: miano jest < 1:8 w punkcie wyjściowym z mianem po szczepieniu ≥ 1:16 lub miano jest ≥ 1:8 w punkcie wyjściowym z ≥ 4-krotnym wzrostem po szczepieniu.

95% CI pojedynczej proporcji, obliczony dokładną metodą dwumianową.

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej i odpowiedź na szczepienie przypominające szczepionką MenQuadfi u dorosłych w wieku 59 lat i starszych

W badaniu MEQ00066 (NCT04142242) oceniono utrzymywanie się przeciwciał po podaniu dawki podstawowej oraz immunogenność i bezpieczeństwo stosowania dawki przypominającej szczepionki

MenQuadfi u dorosłych w wieku od ≥ 59 lat, którym podano ≥ 3 lata wcześniej pojedynczą dawkę szczepionki MenQuadfi lub MenACWY-PS w badaniu MET49 lub MET44.

Utrzymywanie się przeciwciał przez okres 3 lat

Utrzymywanie się przeciwciał przed podaniem dawki przypominającej szczepionki MenQuadfi i odpowiedź immunologiczną po szczepieniu przypominającym oceniano w podziale wg rodzaju szczepionki (MenQuadfi lub MenACWY-PS), którą dorośli otrzymali 3 lata wcześniej w badaniu MET49 (Tabela 14).

W grupach obu rodzajów szczepienia podstawowego wartości GMT 3 lata (3Y) po podaniu dawki podstawowej (przed podaniem dawki przypominającej) były większe niż GMT przed podaniem dawki podstawowej w przypadku serogrup C, W i Y (co wskazuje na długotrwałe utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej przeciwko tym serogroupom) i były porównywalne w przypadku serogrupy A.

Tabela 14: Porównanie surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej 6 i 30 dni po szczepieniu przypominającym i jej utrzymywania się u dorosłych (w wieku ≥ 59 lat) po szczepieniu podstawowym szczepionką MenQuadfi lub MenACWY-PS 3 lata wcześniej w trakcie badania MET49* (badanie MEQ00066[#])

Punkty końcowe w podziale na serogrupy	MenQuadfi jako szczepienie przypominające i w grupie, która otrzymała szczepienie podstawowe MenQuadfi (95% CI)				MenQuadfi jako szczepienie przypominające w grupie, która otrzymała szczepienie podstawowe MenACWY-PS (95% CI)			
	Utrzymywanie się przeciwciał [^]		Dawka przypominająca ^s		Utrzymywanie się przeciwciał [^]		Dawka przypominająca ^s	
	Dzień 30 po dawce podstawowej N = 212	3 lata po dawce podstawowej (dzień 0 przed dawką przypominającą) N = 214	Dzień 6 po dawce przypominającej N = 58	Dzień 30 po dawce przypominającej N = 145	Dzień 30 po dawce podstawowej N = 168	3 lata po dawce podstawowej (dzień 0 przed dawką przypominającą) N = 169	Dzień 6 po dawce przypominającej N = 62	Dzień 30 po dawce przypominającej N = 130
A								
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	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)
% odpowiedź serologiczna	-	-	36,2 (24,0; 49,9)	79,3 (71,8; 85,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	60,8 (51,8; 69,2)
GMT hSBA	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								
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	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)

% odpowiedź serologiczna	-	-	77,6 (64,7; 87,5)	93,1 (87,7; 96,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	55,0 (46,0; 63,8)
GMT hSBA	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 (seroprotekcja)	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)
% odpowiedź serologiczna	-	-	70,7 (57,3; 81,9)	90,3 (84,3; 94,6)	-	-	6,5 (1,8; 15,7)	49,2 (40,4; 58,1)
GMT hSBA	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 (seroprotekcja)	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)
% odpowiedź serologiczna	-	-	72,4 (59,1; 83,3)	92,4 (86,8; 96,2)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	49,2 (40,4; 58,1)
GMT hSBA	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)

* Identyfikator badania klinicznego: NCT02842866

Identyfikator badania klinicznego: NCT04142242

^N liczba obliczona w populacji objętej pełną analizą utrzymywania się odpowiedzi (ang. Full Analysis Set for Persistence, FASP) z ważnymi wynikami badań serologicznych; po dawce podstawowej = dzień 30 badania MET49, 3 lata po dawce podstawowej (przed dawką przypominającą) = dzień 0 badania MEQ00066.

\$N liczba obliczona w analizowanej populacji zgodnej z protokołem badania 2 i 1 (ang. PPAS2 i PPAS1) z ważnymi wynikami badań serologicznych. Po dawce podstawowej = dzień 6 lub 30 badania MEQ00066.

Odpowiedź serologiczna na szczepienie: miano jest < 1:8 w punkcie wyjściowym z mianem po szczepieniu ≥ 1:16 lub miano jest ≥ 1:8 w punkcie wyjściowym z ≥ 4-krotnym wzrostem po szczepieniu. 95% CI pojedynczej proporcji, obliczony dokładną metodą dwumianową.

Utrzymywanie się przeciwciał przez 5 lat

W podgrupie osób (N = 52), u których oceniono utrzymywanie się przeciwciał po 3 latach i które nie otrzymały dawki przypominającej, przeprowadzono ponowną ocenę utrzymywania się przeciwciał po 5 latach, w którym to czasie otrzymały dawkę przypominającą szczepionki MenQuadfi. U osób, które otrzymały szczepienie podstawowe szczepionką MenQuadfi, GMT hSBA dla serogrup C, W i Y 5 lat po dawce podstawowej miały tendencję wzrostową w porównaniu z GMT przed szczepieniem podstawowym (i były porównywalne dla serogrupy A). Po dawce przypominającej szczepionki MenQuadfi, wskaźniki seroprotekcji wynosiły 100% dla serogrup A, C i Y oraz 95,0% dla serogrupy W u osób, które otrzymały szczepienie podstawowe szczepionką MenQuadfi oraz 87,5%, 62,5%, 87,5% i 68,8% odpowiednio dla serogrup A, C, W i Y u osób, które otrzymały szczepienie podstawowe szczepionką MenACWY-PS. Dodatkowo, GMT hSBA były wyższe, a wskaźniki odpowiedzi serologicznej były wyższe lub miały tendencję wzrostową dla wszystkich serogrup u osób, które otrzymały szczepienie podstawowe szczepionką MenQuadfi w porównaniu z osobami zaszczepionymi dawką podstawową MenACWY-PS.

Utrzymywanie się przeciwciał przez 6-7 lat

Utrzymywanie się przeciwciał przez 6-7 lat po szczepieniu podstawowym szczepionką MenQuadfi lub MenACWY-PS u dorosłych oceniono w badaniu MET44 (tabela 15).

Wartości GMT 6-7 lat po podaniu dawki podstawowej były większe niż GMT przed podaniem dawki podstawowej w przypadku serogrup C, W i Y u dorosłych po szczepieniu podstawowym szczepionką MenQuadfi, co wskazuje na długotrwałe utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej przeciwko tym serogroupom, i były porównywalne w przypadku serogrupy A.

Tabela 15: Porównanie surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej u dorosłych (w wieku ≥ 59 lat) po szczepieniu podstawowym szczepionką MenQuadfi lub MenACWY-PS 6-7 lat wcześniej w trakcie badania MET44[^] (badanie MEQ00066[#])

Punkty końcowe w podziale na serogrupy	MenQuadfi jako szczepienie podstawowe (95% CI)		MenACWY-PS jako szczepienie podstawowe (95% CI)	
	Dzień 30 po dawce podstawowej\$ N = 59	6-7 lat po dawce podstawowej# N = 59	Dzień 30 po dawce podstawowej\$ N = 26	6-7 lat po dawce podstawowej# N = 26
A				
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	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				
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	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				
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	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				
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	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)

[^]Identyfikator badania klinicznego: NCT01732627

[#]Identyfikator badania klinicznego: NCT04142242

N: liczba osób w populacji objętej pełną analizą utrzymywania się odpowiedzi (ang. *Full Analysis Set for Persistence*, FASP) z ważnymi wynikami badań serologicznych.

\$ Po dawce podstawowej = dzień 30 badania MET44

6-7 lat po dawce podstawowej = dzień 0 badania MEQ00066

95% CI pojedynczej proporcji, obliczony dokładną metodą dwumianową.

Odpowiedź po szczepieniu przypominającym u młodzieży i dorosłych w wieku co najmniej 15 lat, po szczepieniu podstawowym z użyciem innych szczepionek MenACWY

W badaniu MET56 (NCT02752906) porównywano immunogenność dawki przypominającej szczepionki MenQuadfi z dawką przypominającą szczepionki MenACWY-DT u osób w wieku co najmniej 15 lat, którzy od 4 do 10 lat wcześniej przebyli szczepienie podstawowe z użyciem czterowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciw meningokokom (MenACWY-CRM (11,3%) lub MenACWY-DT (86,3%).

Wyjściowo seroprotekcja i GMT w teście hSBA wobec serogrup A, C, W i Y były podobne.

Tabela 16: Porównanie surowiczej odpowiedzi bakteriobójczej 30 dni po podaniu dawki przypominającej szczepionek MenQuadfi i MenACWY-DT u osób w wieku co najmniej 15 lat po szczepieniu podstawowym szczepionką MenACWY-CRM lub MenACWY-DT od 4 do 10 lat wcześniej (badanie MET56*)

Punkty końcowe w podziale na serogrupy	Szczepionka MenQuadfi (95% CI)		Szczepionka MenACWY-DT (95% CI)	
A	N = 384		N = 389	
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	100,0	(99,0; 100,0)	99,0	(97,4; 99,7)
% odpowiedź serologiczna**	92,2	(89,0; 94,7)	87,1	(83,4; 90,3)
GMT hSBA	497	(436; 568)	296	(256; 343)
C	N = 384		N = 389	
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	99,5	(98,1; 99,9)	99,0	(97,4; 99,7)
% odpowiedź serologiczna**	97,1	(94,9; 98,6)	91,8	(88,6; 94,3)
GMT hSBA	2 618	(2227; 3078)	599	(504; 711)
W	N = 384		N = 389	
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	100,0	(99,0; 100,0)	99,7	(98,6; 100,0)
% odpowiedź serologiczna**	98,2	(96,3; 99,3)	90,7	(87,4; 93,4)
GMT hSBA	1747	(1508; 2025)	723	(614; 853)
Y	N = 384		N = 389	
% $\geq 1:8$ (seroprotekcja)	99,7	(98,6; 100,0)	99,5	(98,2; 99,9)
% odpowiedź serologiczna**	97,4	(95,3; 98,7)	95,6	(93,1; 97,4)
GMT hSBA	2070	(1807; 2371)	811	(699; 941)

* Numer identyfikacyjny badania klinicznego NCT02752906

N: liczba osób w analizowanej populacji zgodnej z protokołem badania z ważnymi wynikami badań serologicznych.

95% CI pojedynczej proporcji, obliczony dokładną metodą dwumianową.

** Spełnione kryterium co najmniej równoważności.

Immunogenność po dwóch dawkach szczepionki MenQuadfi podanych w wieku 3 i 12-13 miesięcy u niemowląt otrzymujących szczepionkę Bexsero w pierwszym roku życia

W badaniu MET52 (NCT03632720) oceniono immunogenność szczepionki MenQuadfi u niemowląt zaszczepionych szczepionką Bexsero w 2. i 4. miesiącu życia oraz szczepionką MenQuadfi w 3. miesiącu życia, z dawką uzupełniającą szczepionki MenQuadfi podaną w wieku 12-13 miesięcy ze szczepionką Bexsero lub bez szczepionki Bexsero (n=347). Odsetek uczestników, u których uzyskano seroprotekcję (miana hSBA $\geq 1:8$) 30 dni po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki MenQuadfi samodzielnie lub jednocześnie ze szczepionką Bexsero w wieku 12-13 miesięcy wynosił 99,4%–100% dla wszystkich czterech serogrup; nie oceniano odpowiedzi immunologicznej na Bexsero. Należy zauważyć, że 59,1% ocenianych osób miało miana hSBA $> 1:8$ przeciw serogrupie A, 25,9% przeciw serogrupie C, 22,2% przeciw serogrupie Y i 8,3% przeciw serogrupie W przed pierwszym podaniem szczepionki MenQuadfi w 3. miesiącu życia. Pozostaje niejasne, czy było to spowodowane reaktywnością krzyżową szczepionki Bexsero podanej w 2 miesiącu życia, czy też wpływem czynników zewnętrznych, ponieważ nie pobrano próbek w celu ustalenia poziomów wyjściowych przed pierwszym szczepieniem szczepionką Bexsero.

Niemowlęta przedwcześnie urodzone

W badaniu MET42 porównano odpowiedzi immunologiczne wywołane przez szczepionkę MenQuadfi podaną w trzech dawkach szczepienia podstawowego w wieku 2., 4. i 6. miesięcy, a następnie jako dawkę uzupełniającą w drugim roku życia, u niemowląt przedwcześnie urodzonych (od 31. do <37. tygodnia ciąży) (N=61-71) z odpowiedziami u niemowlętami urodzonymi o czasie (tabela 17).

Tabela 17: Wskaźniki seroprotekcji (miano hSBA $\geq 1:8$) u niemowląt przedwcześnie urodzonych w porównaniu z niemowlętami urodzonymi o czasie (badanie MET42)

Serogrupa	Punkt czasowy badania	Przedwczesne urodzenie (31. do <37 tygodnia ciąży)		Urodzenie o czasie (≥ 37 tygodnia ciąży)	
		Grupa 1a* (N=45)	Grupa 1b** (N=26)	Grupa 1a* (N=602)	Grupa 1b** (N=269)
A	Dzień 30 po szczepieniu podstawowym	65,7 (47,8; 80,9)	85,7 (63,7; 97,0)	78,1 (74,3; 81,6)	76,3 (70,3; 81,5)
	Dzień 0 przed dawką uzupełniającą	57,1 (41,0; 72,3)	62,5 (40,6; 81,2)	59,1 (55,0; 63,2)	55,6 (49,3; 61,7)
	Dzień 30 po dawce uzupełniającej	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	Dzień 30 po szczepieniu podstawowym	100 (90,5; 100)	100 (84,6; 100)	99,0 (97,7; 99,7)	98,7 (96,3; 99,7)
	Dzień 0 przed dawką uzupełniającą	91,1 (78,8; 97,5)	73,1 (52,2; 88,4)	93,1 (90,7; 95,0)	84,7 (79,8; 88,8)
	Dzień 30 po dawce uzupełniającej	100 (91,0; 100)	100 (80,5; 100)	99,4 (98,3; 99,8)	99,3 (97,4; 99,9)
W	Dzień 30 po szczepieniu podstawowym	100 (91,0; 100)	91,7 (73,0; 99,0)	98,7 (97,3; 99,5)	98,4 (95,9; 99,6)
	Dzień 0 przed dawką uzupełniającą	97,8 (88,2; 99,9)	88,5 (69,8; 97,6)	97,2 (95,5; 98,3)	95,9 (92,8; 97,9)
	Dzień 30 po dawce uzupełniającej	100 (90,5; 100)	100 (81,5; 100)	99,3 (98,3; 99,8)	100 (98,6; 100)
Y	Dzień 30 po szczepieniu podstawowym	100 (91,0; 100)	95,2 (76,2; 99,9)	98,5 (97,0; 99,3)	98,7 (96,4; 99,7)

	Dzień 0 przed dawką uzupełniającą	97,6 (87,4; 99,9)	92,3 (74,9; 99,1)	96,8 (95,0; 98,1)	95,9 (92,8; 97,9)
	Dzień 30 po dawce uzupełniającej	100 (91,0; 100)	100 (81,5; 100)	99,0 (97,9; 99,6)	99,3 (97,4; 99,9)

* Grupa 1a: szczepionka MenQuadfi i standardowo stosowane szczepionki w wieku 2, 4, 6 i 12-15 miesięcy.

** Grupa 1b: szczepionka MenQuadfi w wieku 2, 4, 6 i 15-18 miesięcy oraz standardowo stosowane szczepionki w wieku 2, 4, 6, 12-15 miesięcy oraz 15-18 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań nad farmakokinetyką.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa, uzyskane na podstawie badania toksycznego wpływu na rozwój potomstwa i rozród u samic królika, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Szczepionka MenQuadfi podawana samicom królika w pełnej dawce stosowanej u ludzi nie wywierała wpływu na zachowania godowe i płodność u samic, a ponadto nie wykazywała działania teratogennego i nie wywierała wpływu na rozwój przed- lub pourodzeniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu octan (E 262)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.

Dane dotyczące stabilności wskazują, że składniki szczepionki są stabilne w temperaturze do 25°C przez 72 godziny. Z końcem tego okresu szczepionka MenQuadfi powinna być zużyta lub zniszczona. Dane te mają ułatwić postępowanie pracownikom ochrony zdrowia jedynie w przypadku czasowych wahań temperatury.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór w fiolce z przezroczystego szkła borokrzemianowego typu I z korkiem chlorobutylowym o średnicy 13 mm i kapslem typu flip-off.

Opakowanie zawiera 1, 5 lub 10 fiolek jednodawkowych (0,5 ml).

Opakowanie zawiera 1 fiolkę jednodawkową (0,5 ml) pakowaną razem z 1 pustą jednorazową strzykawką z końcówką typu luer-lok (polipropylen) z zatyczką tłoka (elastomer syntetyczny) i 2 osobnymi igłami (stal nierdzewna) z nasadką (polipropylen).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem szczepionkę należy obejrzeć pod kątem obecności jakichkolwiek cząstek stałych i (lub) zmiany wyglądu (np. przebarwienie). W razie ich stwierdzenia szczepionkę należy wyrzucić.

Przygotowanie

Opakowanie zawierające 1, 5 lub 10 fiolek jednodawkowych (0,5 ml)

Usunąć kapsel zabezpieczający fiolkę i pobrać z fiolki 0,5 ml roztworu przy użyciu odpowiedniej strzykawki i igły, usuwając wszelkie pęcherzyki powietrza przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Opakowanie zawierające 1 fiolkę jednodawkową (0,5 ml) pakowaną razem z 1 pustą jednorazową strzykawką i 2 igłami

Szczegółowe instrukcje dotyczące strzykawki z końcówką typu luer-lok

Aby przymocować igłę do strzykawki, należy delikatnie wkręcić igłę w strzykawkę zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do wyczucia lekkiego oporu. Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy usunąć kapsel zabezpieczający i pobrać z fiolki 0,5 ml roztworu, upewniając się, że nie ma pęcherzyków powietrza. Do podania szczepionki należy użyć nowej igły.

Utylizacja

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

EU/1/20/1483/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 listopada 2020

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 lipca 2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Sanofi Vaccines US Inc.
One Discovery Drive
Swiftwater PA 18370
USA

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Sanofi-Aventis Zrt.
Building DC5
Campona utca 1.
Budapeszt, 1225
Węgry

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MenQuadfi roztwór do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw meningokokom grup A, C, W i Y, skoniugowana
MenACWY

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda dawka (0,5 ml) zawiera 10 mikrogramów polisacharydu *Neisseria meningitidis* grupy A, C, W i Y (skoniugowanego z 55 mikrogramami toksoidu tężcowego jako nośnika białkowego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu chlorek, sodu octan (E 262), woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka jednodawkowa (0,5 ml)
5 fiolek jednodawkowych (0,5 ml)
1 fiolka jednodawkowa (0,5 ml) + 1 strzykawka + 2 igły
10 fiolek jednodawkowych (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie domięśniowe.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. Termin ważności

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1483/001- 1 fiolka jednodawkowa
EU/1/20/1483/002- 5 fiolek jednodawkowych
EU/1/20/1483/003 - 1 fiolka jednodawkowa + 1 pusta jednorazowa strzykawka + 2 igły
EU/1/20/1483/004 - 10 fiolek jednodawkowych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA
--

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

MenQuadfi roztwór do wstrzykiwań
Men A, C, W, Y, skoniugowane
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka (0,5 ml)

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

MenQuadfi roztwór do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw meningokokom grup A, C, W i Y, skoniugowana

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie dorosłej lub ściśle określonemu dziecku. Nie należy go przekazywać innym.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest szczepionka MenQuadfi i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki MenQuadfi
3. Jak stosować szczepionkę MenQuadfi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę MenQuadfi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka MenQuadfi i w jakim celu się ją stosuje

MenQuadfi (MenACWY) jest szczepionką, którą można podawać osobom od ukończenia 6. tygodnia życia.

Szczepionka MenQuadfi pomaga chronić przed zakażeniami powodowanymi przez bakterie (drobnoustroje) zwane *Neisseria meningitidis*, a dokładniej przed ich typami A, C, W i Y.

Bakterie *Neisseria meningitidis* (zwane też meningokokami) mogą być przenoszone pomiędzy osobami i powodować ciężkie, a czasami zagrażające życiu zakażenia, takie jak:

- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – zapalenie tkanek, które otaczają mózg i rdzeń kręgowy;
- posocznica – zakażenie krwi.

Oba te zakażenia mogą powodować ciężkie choroby o długotrwałych skutkach, a nawet doprowadzić do śmierci.

Szczepionkę MenQuadfi należy stosować zgodnie z oficjalnymi krajowymi zaleceniami.

Jak działa szczepionka

Szczepionka MenQuadfi działa poprzez pobudzanie naturalnego systemu obronnego organizmu (układu immunologicznego) zaszczepionej osoby, w wyniku czego są wytwarzane przeciwciała chroniące przed bakteriami.

Szczepionka MenQuadfi pomaga jedynie w ochronie przed chorobami powodowanymi przez bakterie *Neisseria meningitidis* typów A, C, W i Y.

- Nie chroni przed zakażeniami powodowanymi przez inne typy *Neisseria meningitidis*.
- Nie chroni przed zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych czy posocznicą powodowanymi przez inne bakterie lub wirusy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki MenQuadfi

Nie należy stosować szczepionki MenQuadfi, jeśli pacjent dorosły lub dziecko

- ma uczulenie na którąkolwiek z substancji czynnych lub którykolwiek z pozostałych składników tej szczepionki (wymienionych w punkcie 6) lub w przypadku wystąpienia w przeszłości reakcji alergicznej na tę szczepionkę.

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed otrzymaniem szczepionki MenQuadfi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem szczepionki MenQuadfi należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeżeli pacjent dorosły lub dziecko:

- ma zakażenie przebiegające z wysoką gorączką (powyżej 38°C). W takim przypadku, szczepienie zostanie wykonane po ustąpieniu zakażenia. Nie ma potrzeby odraczać szczepienia w przypadku łagodnego zakażenia, takiego jak na przykład przeziębienie. Należy jednak najpierw skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.
- ma problemy z krwawieniem lub łatwo tworzą się u niego siniaki.
- kiedykolwiek zemdlął po zastrzyku. Omdlenie, któremu niekiedy może towarzyszyć upadek, może wystąpić po lub nawet przed jakimkolwiek wstrzyknięciem (szczególnie u młodzieży).
- ma osłabiony układ odpornościowy (np. w związku z zakażeniem wirusem HIV, inną chorobą lub przyjmowaniem leku wpływającego na układ odpornościowy), ponieważ może nie uzyskać pełnej ochrony po podaniu szczepionki MenQuadfi.

W przypadku wystąpienia (lub braku pewności) któregośkolwiek z powyższych ostrzeżeń, należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem szczepionki MenQuadfi.

Jak w przypadku wszystkich szczepionek, szczepionka MenQuadfi może nie zapewnić pełnej ochrony wszystkim zaszczepionym osobom.

Szczepionka MenQuadfi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarence o wszystkich lekach lub szczepionkach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, łącznie z tymi wydawanymi bez recepty.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarence, jeśli osoba szczepiona (dorosły lub dziecko) stosuje jakiekolwiek leki, które wpływają na układ odpornościowy, takie jak:

- kortykosteroidy w dużej dawce
- chemioterapia

Szczepionkę MenQuadfi można podawać jednocześnie z innymi szczepionkami, w różne miejsca ciała, w trakcie tej samej wizyty.

U niemowląt szczepionkę MenQuadfi można podawać jednocześnie ze skojarzoną szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (składnik bezkomórkowy) (DTaP), inaktywowaną szczepionką przeciw poliomyelitis (IPV), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HB), *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) (DTaP-IPV-HB-Hib), szczepionką przeciw rotawirusom oraz 10-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom (PCV-10).

U małych dzieci w wieku 12-23 miesięcy szczepionkę MenQuadfi można podawać z którąkolwiek z następujących szczepionek: ze szczepionką przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR) i szczepionką

przeciw ospie wietrznej (V), ze szczepionkami DTaP (w tym szczepionkami skojarzonymi DTaP z IPV, HB i Hib, takimi jak szczepionka DTaP-IPV-HB-Hib), szczepionką PCV-10 i PCV-13.

Jednoczesne podanie szczepionki przeciw meningokokom z grupy B dzieciom w wieku 12 miesięcy i starszym nie miało wpływu na odpowiedź immunologiczną na szczepionkę MenQuadfi.

U dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat, szczepionkę MenQuadfi można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (składnik bezkomórkowy) (Tdap) lub szczepionką Tdap i inaktywowaną szczepionką przeciw poliomyelitis (Tdap-IPV), 4-walentną szczepionką przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (4vHPV) lub 9-walentną szczepionką przeciw HPV (9vHPV).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed otrzymaniem szczepionki MenQuadfi.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby szczepionka MenQuadfi miała wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, rowerów lub obsługiwania maszyn. Jednak nie należy prowadzić, jeździć na rowerze ani obsługiwać maszyn, jeśli pacjent nie czuje się dobrze.

Szczepionka MenQuadfi zawiera sód

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na każdą dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować szczepionkę MenQuadfi

Szczepionka MenQuadfi jest podawana przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę w postaci wstrzyknięcia (0,5 ml) do mięśnia. Szczepionka podawana jest w ramię lub w udo, zależnie od wieku pacjenta i masy mięśniowej.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, szczepionka MenQuadfi może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta dorosłego lub dziecka wystąpi którykolwiek z poniższych objawów po szczepieniu:

- swędząca wysypka skórna
- trudności w oddychaniu, duszność
- spuchnięcie (obrzęk) twarzy, warg, gardła lub języka

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub innym pracownikiem fachowego personelu medycznego lub udać się do najbliższego szpitalnego oddziału ratunkowego. Mogą to być objawy reakcji alergicznej.

Działania niepożądane u dzieci (w wieku 2 lat i starszych), młodzieży i dorosłych

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 zaszczepionych)

- ból w miejscu wstrzyknięcia
- ból mięśni

- ból głowy
- ogólne złe samopoczucie

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 zaszczepionych)

- zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
- gorączka

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 zaszczepionych)

- swędzenie, ucieplenie, zasinienie lub wysypka w miejscu wstrzyknięcia
- wymioty
- uczucie zawrotów głowy
- nudności
- zmęczenie (uczucie zmęczenia)

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1000 zaszczepionych)

- powiększone węzły chłonne
- biegunka
- ból brzucha
- pokrzywka
- swędzenie
- wysypka
- ból rąk lub nóg
- dreszcze
- ból pod pachami
- stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 zaszczepionych)

- nagłe, ciężkie reakcje alergiczne z trudnościami w oddychaniu, pokrzywką, obrzękiem twarzy i gardła, szybkim biciem serca, zawrotami głowy, osłabieniem, poceniem się i utratą przytomności

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- reakcje alergiczne
- drgawki (drżenia) z gorączką lub bez gorączki
- zapalenie tkanki podskórnej w miejscu wstrzyknięcia

Działania niepożądane u niemowląt i małych dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do 23. miesiąca życia

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 zaszczepionych)

- drażliwość
- płacz
- tkliwość w miejscu wstrzyknięcia
- uczucie senności
- utrata apetytu
- zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
- gorączka
- swędzenie w miejscu wstrzyknięcia
- wymioty (występują rzadziej u małych dzieci w wieku 12-23 miesięcy)

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 zaszczepionych)

- zasinienie
- biegunka (występuje rzadziej u niemowląt rozpoczynających szczepienie w wieku od ukończenia 6. tygodnia do 11. miesiąca życia)

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 zaszczepionych)

- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia
- stwardnienie lub wysypka w miejscu wstrzyknięcia
- ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia
- wysypka
- swędzenie w miejscu wstrzyknięcia (występuje rzadziej u niemowląt rozpoczynających szczepienie w wieku od ukończenia 6. tygodnia do 11. miesiąca życia)
- pokrzywka (występuje rzadziej u niemowląt rozpoczynających szczepienie w wieku od ukończenia 6. tygodnia do 11. miesiąca życia)
- trudności ze snem (występują rzadziej u niemowląt rozpoczynających szczepienie w wieku od ukończenia 6. tygodnia do 11. miesiąca życia)

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1000 zaszczepionych)

- drobne plamki krwi pod skórą
- zaczerwienienie skóry
- zaczerwienienie

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 zaszczepionych)

- nagłe, ciężkie reakcje alergiczne z trudnościami w oddychaniu, pokrzywką, obrzękiem twarzy i gardła, szybkim biciem serca, zawrotami głowy, osłabieniem, poceniem się i utratą przytomności

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- reakcje alergiczne
- drgawki (drżenia) z gorączką lub bez gorączki
- zapalenie tkanki podskórnej w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać szczepionkę MenQuadfi

Szczepionkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tej szczepionki po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka MenQuadfi

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

- Substancjami czynnymi są:
 - Polisacharyd *Neisseria meningitidis* grupy A¹ 10 mikrogramów
 - Polisacharyd *Neisseria meningitidis* grupy C¹ 10 mikrogramów
 - Polisacharyd *Neisseria meningitidis* grupy Y¹ 10 mikrogramów
 - Polisacharyd *Neisseria meningitidis* grupy W¹ 10 mikrogramów
 - ¹skoniugowane z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym 55 mikrogramów
- Pozostałe składniki to:
 - sodu chlorek
 - sodu octan (E 262)
 - woda do wstrzykiwań

Jak wygląda szczepionka MenQuadfi i co zawiera opakowanie

Szczepionka MenQuadfi jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań.

Szczepionka MenQuadfi jest dostępna w opakowaniach zawierających 1, 5 lub 10 fiolek jednodawkowych (0,5 ml) oraz w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę jednodawkową (0,5 ml) pakowaną razem z 1 pustą jednorazową strzykawką i 2 igłami. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca

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

Sanofi-Aventis Zrt.
Building DC5
Campona utca 1.
Budapeszt, 1225
Węgry

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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: 800536389

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

Puh/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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.