

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

MenQuadfi otopina za injekciju
Cjepivo protiv meningokoka grupe A, C, W i Y, konjugirano
MenACWY

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> grupe A ¹	10 mikrograma
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> grupe C ¹	10 mikrograma
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> grupe W ¹	10 mikrograma
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> grupe Y ¹	10 mikrograma

¹Konjugiran na toksoid tetanusa, proteinski nosač 55 mikrograma

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

MenQuadfi je indiciran za aktivnu imunizaciju osoba u dobi od 12 mjeseci nadalje protiv invazivne meningokokne bolesti koju uzrokuje *Neisseria meningitidis* serogrupe A, C, W i Y.

Ovo cjepivo treba primjenjivati u skladu s dostupnim službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primarno cijepljenje

- Osobe u dobi od 12 mjeseci i starije: jedna doza (0,5 ml).

Docjepljivanje

- Za docjepljivanje osoba prethodno cijepljenih meningokoknim cjepivom koje sadrži iste serogrupe može se primijeniti jedna doza cjepiva MenQuadfi od 0,5 ml (vidjeti dio 5.1).
- Podaci o dugotrajnoj postojanosti protutijela nakon cijepljenja cjepivom MenQuadfi dostupni su do 7 godina nakon cijepljenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).
- Nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se utvrdila potreba za dozom docjepljivanja cjepivom MenQuadfi ili vrijeme takvog docjepljivanja (vidjeti dio 5.1).

Ostala pedijatrijska populacija

Sigurnost i imunogenost cjepiva MenQuadfi u osoba mlađih od 12 mjeseci nisu još ustanovljene.

Način primjene

Samo za intramuskularnu injekciju, po mogućnosti u deltoidnu regiju ili anterolateralni dio bedra,

ovisno o dobi i mišićnoj masi osobe koja prima cjepivo.

Za upute o rukovanju cjepivom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili preosjetljivost nakon prethodne primjene ovog cjepiva ili cjepiva koje sadrži iste komponente.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog cjepiva potrebno je jasno evidentirati.

MenQuadfi se ne smije primijeniti supkutano, intravaskularno ni intradermalno.

Dobra je klinička praksa prije cijepljenja provjeriti medicinsku anamnezu (osobito informacije o prethodnom cijepljenju i mogućem nastupu nuspojava) i provesti klinički pregled.

Preosjetljivost

Kao i kod svih cjepiva koja se primjenjuju injekcijom, uvijek je potrebno osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora u slučaju anafilaktičkog događaja nakon primjene cjepiva.

Interkurentna bolest

Cijepljenje treba odgoditi u osoba s teškom akutnom febrilnom bolešću. Međutim, prisutnost manje infekcije, kao što je prehlada, ne bi trebala biti razlog za odgodu cijepljenja.

Sinkopa

Nakon ili čak prije bilo kojeg cijepljenja može doći do sinkope (nesvjestice) i drugih anksioznih reakcija kao psihogenog odgovora na injekciju iglom. Moraju postojati procedure za sprječavanje pada ili ozljede te za zbrinjavanje sinkope.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

MenQuadfi treba primijeniti uz oprez osobama s trombocitopenijom ili bilo kakvim poremećajem koagulacije koji bi predstavljao kontraindikaciju za intramuskularnu injekciju, osim u slučajevima kad moguća korist jasno nadmašuje rizike povezane s primjenom.

Zaštita

MenQuadfi će pružiti zaštitu samo od bakterije *Neisseria meningitidis* grupe A, C, W i Y. Cjepivo ne štiti od drugih serogrupa bakterije *Neisseria meningitidis*.

Kao i sva druga cjepiva, MenQuadfi možda neće zaštititi sve cijepljene osobe.

Kod cjepiva MenQuadfi i drugih četverovalentnih meningokoknih cjepiva prijavljeno je opadanje titra serumskih baktericidnih protutijela (engl. *serum bactericidal antibody*, SBA) protiv serogrupe A kad se u testu koristio ljudski komplement (hSBA). Klinički značaj tog nalaza nije poznat. Međutim, ako se očekuje da će osoba biti u posebnom riziku od izloženosti serogrupi A i primila je dozu cjepiva MenQuadfi prije više od otprilike godinu dana, može se razmotriti primjena doze docjepljivanja.

Nakon primjene jedne doze cjepiva MenQuadfi maloj djeci koja su prethodno u dojenačkoj dobi primila konjugirano cjepivo protiv meningokoka serogrupe C (MenC-CRM) opažene su niže geometrijske srednje vrijednosti titara (engl. *geometric mean titres*, GMT) hSBA protiv serogrupe A. Unatoč tome, stope serozaštite bile su usporedive u obje liječene skupine (vidjeti dio 5.1). Klinički značaj tog nalaza nije poznat, no taj bi se aspekt mogao uzeti u obzir u osoba izloženih visokom riziku od infekcije meningokokom grupe A koje su tijekom prve godine života primile cjepivo MenC-CRM.

Imunodeficijencija

Može se očekivati da se u osoba koje primaju imunosupresivno liječenje ili onih s imunodeficijencijom možda neće postići odgovarajući imunosni odgovor (vidjeti dio 4.5). Osobe s nasljednim nedostatkom komplementa (npr. nedostatkom C5 ili C3) i one liječene terapijama koje inhibiraju aktivaciju terminalne komponente komplementa (npr. ekulizumab) izložene su povećanom riziku od invazivne bolesti uzrokovane bakterijom *Neisseria meningitidis* grupa A, C, W i Y, čak i ako se kod njih razviju protutijela nakon cijepljenja cjepivom MenQuadfi. Nema dostupnih podataka o primjeni u imunokompromitiranih osoba.

Imunizacija protiv tetanusa

Imunizacija cjepivom MenQuadfi nije zamjena za rutinsku imunizaciju protiv tetanusa. Istodobna primjena cjepiva MenQuadfi s cjepivom koje sadrži toksoid tetanusa ne narušava odgovor na toksoid tetanusa niti utječe na sigurnost.

Sadržaj natrija

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Primjena s drugim cjepivima

U slučaju istodobne primjene cjepiva se moraju primijeniti u različite ekstremitete i u zasebnim štrcaljkama.

Djeci u dobi od 12 do 23 mjeseca MenQuadfi se može primijeniti istodobno s cjepivom protiv morbila, parotitisa i rubele (MMR) + cjepivom protiv varičele (V), kombiniranim cjepivima koja sadrže komponente difterije, tetanusa i nestaničnog pertusisa (DTaP), uključujući kombinirana cjepiva koja sadrže DTaP i komponentu protiv hepatitisa B (HBV), inaktivirani poliovirus (IPV) ili *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib), kao što je cjepivo DTaP-IPV-HB-Hib (Hib konjugiran na toksoid tetanusa), te 13-valentnim pneumokoknim polisaharidnim konjugiranim cjepivom (PCV-13).

Nema utjecaja na imunološki odgovor na MenQuadfi kada se istovremeno primijeni cjepivo protiv meningokoka serogrupe B.

MenQuadfi se može primijeniti istodobno s cjepivom PCV-13. Kod istodobne su primjene opaženi niži GMT-ovi hSBA za serogrupu A 30 dana nakon cijepljenja. Klinički značaj tog nalaza nije poznat. Iz opreza se u djece u dobi od 12 do 23 mjeseca izložene visokom riziku od bolesti uzrokovane bakterijom serogrupe A može razmotriti odvojena primjena cjepiva MenQuadfi i PCV-13.

Djeci u dobi od 10 do 17 godina MenQuadfi se može dati istodobno s cjepivom koje sadrži komponente difterije, tetanusa i pertusisa (nestanično, komponentno), adsorbirano, sa smanjenim sadržajem antigena (Tdap), ili Tdap i cjepivo koje sadrži inaktivirani poliovirus (Tdap-IPV) i četverovalentno cjepivo protiv humanog papilomavirusa (rekombinantno, adsorbirano) (4vHPV) ili devetvalentno cjepivo protiv humanog papilomavirusa (9vHPV). Međutim, istodobna primjena može utjecati na odgovore protutijela na neke od antigena.

Prethodno necijepljena djeca i adolescenti u dobi od 10 do 17 godina ostvarila su neinferioran odgovor

na toksoid pertusisa (engl. *pertussis toxoid*, PT) i slabiji odgovor protutijela na filamentozni hemaglutinin (FHA), pertaktin (PRN) i fimbrije (FIM) kad se cjepivo Tdap primijenilo istodobno s cjepivom MenQuadfi i cjepivom 4vHPV nego kod istodobne primjene samo s cjepivom 4vHPV (imunološki odgovor procijenjen nakon dovršetka cjelokupne serije cijepljenja protiv HPV-a). Kliničke implikacije opaženih odgovora na antigen pertusisa, koji su zabilježeni i kod primjene drugih četverovalentnih meningokoknih konjugiranih cjepiva, nisu poznate.

Istodobna primjena cjepiva MenQuadfi s cjepivima Tdap-IPV i 9vHPV u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina rezultirala je nižim GMT-om i stopama seroodgovora za serogrupu A, nižim GMT-om za serogrupu W, nižim odgovorima na inaktivirani poliovirus tip 1 i 3, difteriju i HPV tipove 6 i 58 (imunosni odgovor procijenjen nakon prve doze cjepiva 9vHPV) u usporedbi sa sekvencijalnom primjenom cjepiva MenQuadfi s cjepivima Tdap-IPV i 9vHPV. Klinička implikacija uočenih odgovora u vidu smanjenog titar nije jasna. Može se razmotriti sekvencijalna primjena cjepiva MenQuadfi s cjepivima Tdap-IPV i 9vHPV (npr. za djecu i adolescente s većim rizikom).

Cjepiva koja se primjenjuju istodobno treba uvijek injicirati na različita mjesta i po mogućnosti u suprotni ekstremitet.

Istodobna primjena cjepiva MenQuadfi s drugim cjepivima osim onih navedenih u prethodnom tekstu nije se ispitivala.

Primjena sa sistemskim imunosupresivnim lijekovima

Može se očekivati da se u osoba koje primaju imunosupresivno liječenje možda neće postići odgovarajući imunosni odgovor (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni cjepiva MenQuadfi u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne toksične učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). MenQuadfi se tijekom trudnoće smije primijeniti samo ako očekivana korist za majku nadmašuje moguće rizike, uključujući one za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se MenQuadfi u majčino mlijeko. MenQuadfi se tijekom dojenja smije primijeniti samo ako moguće koristi nadmašuju moguće rizike.

Plodnost

Provedeno je ispitivanje razvojne i reproduktivne toksičnosti na ženkama kunića. Nisu zabilježeni učinci na uspješnost parenja ni plodnost ženki. Nije provedeno ispitivanje učinaka na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

MenQuadfi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neke od nuspojave navedenih u dijelu 4.8 („Nuspojave“) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost jedne doze cjepiva MenQuadfi u osoba u dobi od 12 mjeseci i starijih ocjenjivala se u

kliničkim ispitivanjima u kojima je 6308 ispitanika primilo dozu cjepiva MenQuadfi ili za primarno cijepljenje (N = 5906) ili za docjepljivanje (N = 402). To je uključivalo 1389 male djece u dobi od 12 do 23 mjeseca, 498 djece u dobi od 2 do 9 godina, 2289 djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina, 1684 odrasle osobe u dobi od 18 do 55 godina, 199 odraslih osoba u dobi od 56 do 64 godine te 249 starijih osoba u dobi od 65 ili više godina. Među njima su 392 adolescenta primila MenQuadfi istodobno s cjepivima Tdap i 4vHPV, dok je 589 male djece primilo MenQuadfi istodobno s cjepivom MMR+V (N = 189), DTaP-IPV-HB-Hib (N = 200) ili PCV-13 (N = 200).

Najčešće prijavljene nuspojave unutar 7 dana nakon cijepjenja samo dozom cjepiva MenQuadfi u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseca bile su razdražljivost (36,7%) i osjetljivost na dodir na mjestu injiciranja (30,6%), dok su se u osoba u dobi od 2 ili više godina najčešće bilježile bol na mjestu iniciranja (38,7%) i mialgija (30,5%). Te su nuspojave uglavnom bile blage ili umjerene težine. Stope nuspojava nakon doze docjepljivanja cjepivom MenQuadfi u adolescenata i odraslih osoba u dobi od najmanje 15 godina bile su usporedive s onima primijećenima u adolescenata i odraslih koji su primili dozu cjepiva MenQuadfi za primarno cijepljenje.

Stope nuspojava unutar 7 dana nakon cijepjenja među malom djecom bile su usporedive kad se cjepivo MMR+V primjenjivalo istodobno s cjepivom MenQuadfi ili bez njega, kao i kad se cjepivo DTaP-IPV-HB-Hib primjenjivalo istodobno s cjepivom MenQuadfi ili bez njega. Sveukupno su stope nuspojava bile više među malom djecom koja su primila PCV-13 istodobno s cjepivom MenQuadfi (36,5%) nego među onom koja su primila samo PCV-13 (17,2%).

Djeca i adolescenti u dobi od 10 do 17 godina primili su cjepivo MenQuadfi samo (N = 171) ili istodobno s cjepivom Tdap-IPV i prvom dozom cjepiva 9vHPV (N = 116). Stopa nuspojave boli na mjestu primjene cjepiva 9vHPV bila je veća kada se cjepivo davalo istodobno s cjepivima Tdap-IPV i MenQuadfi (83,6%) u usporedbi s primjenom cjepiva Tdap-IPV i 9vHPV bez cjepiva MenQuadfi (67,3%). Sveukupno, stope i intenzitet nuspojava bili su usporedivi između ove dvije skupine.

Adolescenti i odrasli u dobi od 13 do 26 godina, u kojih je primarna imunizacija cjepivom MenQuadfi provedena prije 3 do 6 godina, primili su MenQuadfi zajedno s cjepivom protiv meningokoka serogrupe B (MenB), MenB (rekombinantno, adsorbirano) (N = 93) ili MenB (rDNA, komponentno, adsorbirano) (N = 92).

Stope i intenzitet sistemskih nuspojava unutar 7 dana nakon cijepjenja imali su tendenciju biti veći kada se MenQuadfi primijenio istovremeno s MenB cjepivom nego kada se MenQuadfi primijenio sam. Najčešća sistemska nuspojava među poticanim prijavama je bila mialgija, blagog intenziteta, koja se češće javljala u adolescenata i odraslih osoba koje su istovremeno primile MenQuadfi i MenB cjepivo (MenB [rekombinantno, adsorbirano], 65,2%; ili Men B [rDNA, komponentno, adsorbirano], 63%) naspram onih koji su primili samo MenQuadfi (32,8%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku zabilježene su u kliničkim ispitivanjima u kojima se MenQuadfi primjenjivao sam u ispitanika u dobi od 2 ili više godina i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Sigurnosni profil opažen među malom djecom u dobi od 12 do 23 mjeseca naveden je u dijelu koji se odnosi na pedijatrijsku populaciju.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema sljedećim kategorijama učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave zabilježene nakon primjene cjepiva MenQuadfi u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u ispitanika u dobi od 2 ili više godina

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	rijetko	limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo rijetko	anafilaksija
	nepoznato	preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica
	nepoznato	febrilne konvulzije, napadaji
Poremećaji probavnog sustava	manje često	povraćanje, mučnina
	rijetko	proljev, bol u trbuhu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	rijetko	urtikarija, pruritus, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija
	rijetko	bol u ekstremitetu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	malaksalost
		bol na mjestu injiciranja
	često	vrućica
		na mjestu injiciranja: oticanje, eritem
	manje često	umor
		na mjestu injiciranja: pruritus, toplina, nastanak modrica, osip
	rijetko	zimica, bol u aksili
		na mjestu injiciranja: otvrdnuće

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil cjepiva MenQuadfi u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina općenito je bio usporediv s onim opaženim u odraslih. Eritem i oticanje na mjestu injiciranja cjepiva MenQuadfi češće su prijavljeni u djece u dobi od 2 do 9 godina (vrlo često) nego u starijim dobnim skupinama.

U usporedbi sa starijim dobnim skupinama, među malom djecom u dobi od 12 do 23 mjeseca češće su prijavljeni eritem i oticanje na mjestu injiciranja cjepiva MenQuadfi (vrlo često), povraćanje (često) te proljev (često). Sljedeće dodatne reakcije, navedene u Tablici 2, prijavljene su nakon primjene cjepiva MenQuadfi maloj djeci u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet..

Tablica 2: Nuspojave zabilježene nakon primjene cjepiva MenQuadfi u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u ispitanika u dobi od 12 do 23 mjeseca

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo rijetko	anafilaksija
	nepoznato	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	gubitak teka
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	razdražljivost
	manje često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omamljenost
	nepoznato	febrilne konvulzije, napadaji
Poremećaji probavnog sustava	često	povraćanje, proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	urtikarija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	neuobičajeno plakanje
		na mjestu injiciranja: osjetljivost na dodir/bol, eritem, oticanje
	često	vrućica
	manje često	na mjestu injiciranja: pruritus, induracija, nastanak modrica, osip

Starija populacija

Sveukupno su unutar 7 dana nakon cijepljenja jednom dozom cjepiva MenQuadfi u starijih osoba (≥ 56 godina) opažene iste reakcije na mjestu injiciranja i sistemske nuspojave kao i u mlađih odraslih osoba (18 – 55 godina), ali s manjom učestalošću, uz izuzetak pruritusa na mjestu injiciranja, koji je bio češći (često) u starijih odraslih osoba. Te su nuspojave uglavnom bile blage ili umjerene težine.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Predoziranje cjepivom MenQuadfi nije vjerojatno jer cjepivo dolazi u jednodoznoj bočici. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje vitalnih funkcija, a potencijalno i uvođenje simptomatskog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: meningokokna cjepiva, ATK oznaka: J07AH08

Mehanizam djelovanja

Antikapsularna meningokokna protutijela štite od meningokokne bolesti putem baktericidne aktivnosti posredovane komplementom.

MenQuadfi inducira proizvodnju baktericidnih protutijela specifičnih za kapsularne polisaharide bakterije *Neisseria meningitidis* serogrupa A, C, W i Y.

Imunogenost

Imunogenost jedne doze cjepiva MenQuadfi primijenjene za primarno cijepljenje male djece (u dobi od 12 do 23 mjeseca), djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina), odraslih (u dobi od 18 do 55 godina) i starijih osoba (u dobi od 56 ili više godina) ocjenjivala se u šest pivotalnih ispitivanja i dva dodatna ispitivanja u male djece (u dobi od 12 do 23 mjeseca) te u djece i adolescenata (u dobi od 10 do 17 godina). Imunogenost jedne doze cjepiva MenQuadfi kada se koristi za docijepljivanje ocjenjivala se u jednom pivotalnom ispitivanju (ispitanici u dobi od 15 do 55 godina) i u četiri dodatna ispitivanja: dva u djece 3 godine i 5 godina nakon primarnog cijepljenja u dobi od 12 do 23 mjeseca, jedno u adolescenata i odraslih 3 do 6 godina nakon primarnog cijepljenja, i jedno ispitivanje u starijih odraslih osoba 3, 5 i 6 do 7 godina nakon primarnog cijepljenja u dobi od ≥ 56 godina. Dodatno, klinički podaci o postojanosti odgovora protutijela od najmanje 3 do najviše 7 godina nakon primarnog cijepljenja cjepivom MenQuadfi dostupni su u ovim dodatnim ispitivanjima.

Primarne analize imunogenosti provedene su mjerenjem serumske baktericidne aktivnosti (SBA) koristeći ljudski serum kao izvor egzogenog komplementa (hSBA). Za sve su dobne skupine dostupni i podskupovi podataka za komplement kunića (rSBA), koji načelno prate trendove opažene kod uporabe ljudskog komplementa (hSBA). Dodatno, svim ispitanicima je procijenjena primarna imunogenost mjerenjem ljudskog komplementa (hSBA) i komplementa kunića (rSBA) za seroskupinu C u ispitivanju MEQ00065 [NCT03890367].

Imunogenost u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseca

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 do 23 mjeseca ocjenjivala se u trima kliničkim ispitivanjima (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371] i MEQ00065 [NCT03890367]).

Ispitivanje MET51 provedeno je u ispitanika koji prethodno nisu primili meningokokno cjepivo ili koji su tijekom prve godine života primili primarnu imunizaciju monovalentnim konjugiranim cjepivima protiv meningokoka serogrupe C (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3: Usporedba odgovora baktericidnih protutijela na MenQuadfi i MenACWY-TT cjepivo 30 dana nakon cijepljenja u ispitanika u dobi od 12 do 23 mjeseca u skupini koja prethodno nije primila meningokokno cjepivo ili kombiniranoj skupini prethodno necijepljenih ispitanika i onih koji su prethodno primili primarnu imunizaciju protiv meningokoka serogrupe C (MenC) (ispitivanje MET51*)

Mjera ishoda prema serogrupi	MenQuadfi (95% CI) Prethodno necijepljeni	MenACWY-TT (95% CI) Prethodno necijepljeni	MenQuadfi (95% CI) Kombinacija (necijepljeni + primarno imunizirani s MenC)	MenACWY-TT (95% CI) Kombinacija (necijepljeni + primarno imunizirani s MenC)
A	N = 293	N = 295	N = 490	N = 393-394
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)**	90,8 (86,9; 93,8)	89,5 (85,4; 92,7)	90,4 (87,4; 92,9)	91,6 (88,4; 94,2)
Serološki odgovor, %	76,8 (71,5; 81,5)	72,5 (67,1; 77,6)	76,5 (72,5; 80,2)	77,1 (72,6; 81,2)
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
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)**	99,3 (97,6; 99,9)	81,4 (76,4; 85,6)	99,2 (97,9; 99,8)	85,5 (81,7; 88,9)
Serološki odgovor, %	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
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84,0 (80,0; 87,5)
Serološki odgovor, %	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
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)**	93,2 (89,7; 95,8)	91,6 (87,8; 94,5)	94,3 (91,8; 96,2)	91,6 (88,5; 94,2)
Serološki odgovor, %	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)

*Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja: NCT02955797

N: broj ispitanika u skupu za analizu koji su cijepljeni prema planu ispitivanja (engl. *Per Protocol Analysis Set*, PPAS) i imali valjane serološke nalaze. Broj ispitanika se razlikuje ovisno o vremenskim točkama i serogrupi.

95% CI pojedinačnog udjela izračunat primjenom egzaktna binomne metode.

**Ispunjen je kriterij za neinferiornost.

Odgovor u ispitanika prethodno cijepljenih konjugiranim cjepivima protiv meningokoka serogrupe C tijekom prve godine života:

U ispitivanju MET51 (NCT02955797) većina male djece (u dobi od 12 do 23 mjeseca) koja su primila primarnu imunizaciju monovalentnim konjugiranim cjepivom protiv meningokoka serogrupe C ostvarila je 30. dana nakon cijepljenja titar hSBA $\geq 1:8$ i u skupini cijepljenoj cjepivom MenQuadfi (N = 198) ($\geq 86,7\%$) i u onoj koja je primila MenACWY-TT (N = 99) ($\geq 85,7\%$). Ta su mala djeca u dojenačkoj dobi primila cjepivo MenC-TT ili MenC-CRM. Stope serozaštite nakon cijepljenja ostvarene uz MenQuadfi i MenACWY-TT bile su usporedive za sve serogrupe, neovisno o primarnom cijepljenju.

Među ispitanicima koji su za primarnu imunizaciju primili MenC-CRM, GMT-ovi za serogrupu A bili su niži u skupini cijepljenoj cjepivom MenQuadfi (N = 49) nego u onoj koja je primila MenACWY-TT (N = 25) (12,0 [8,23; 17,5] naspram 42,2 [25,9; 68,8]). Stope serozaštite (titar hSBA $\geq 1:8$) protiv serogrupa A i W nakon primjene cjepiva MenQuadfi u ispitanika koji su primili MenC-CRM za primarnu imunizaciju bile su niže nego nakon primjene cjepiva MenACWY-TT, ali međusobno usporedive (A: 68,8% [53,7; 81,3] naspram 96,0% [79,6; 99,9]; W: 68,1% [52,9; 80,9] naspram 79,2% [57,8; 92,9]). Stope za serogrupu Y bile su više, ali još uvijek usporedive s onima u skupini MenACWY-TT (95,8% [85,7; 99,5] naspram 80,0% [59,3; 93,2]). Stope za serogrupu C bile su usporedive u obje skupine (95,7% [85,5; 99,5] naspram 92,0% [74,0; 99,0]). Klinički značaj tih nalaza nije poznat, no taj bi se aspekt mogao uzeti u obzir u osoba izloženih visokom riziku od infekcije meningokokom serogrupe A koje su tijekom prve godine života primile cjepivo MenC-CRM.

Ispitivanje MET57 (NCT03205371) provedeno je u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseca koja prethodno nisu primila meningokokno cjepivo kako bi se ocijenila imunogenost istodobne primjene cjepiva MenQuadfi i pedijatrijskih cjepiva (MMR+V, DTaP-IPV-HB-Hib ili PCV-13). Sveukupno su stope serozaštite prema vrijednosti hSBA nakon cijepljenja među ispitanicima koji su primili MenQuadfi bile visoke za sve serogrupe (između 88,9% i 100%). Stope serološkog odgovora i serozaštite protiv serogrupe A bile su usporedive kad se MenQuadfi primjenjivao zajedno s cjepivom PCV-13 ili sam (56,1%, [95% CI: 48,9; 63,2] odnosno 83,7% [95% CI: 77,7; 88,6] naspram 71,9% [95% CI: 61,8; 80,6] odnosno 90,6% [95% CI: 82,9; 95,6]). Zabilježene su razlike u GMT-ovima hSBA za serogrupu A kad se MenQuadfi primjenjivao zajedno s cjepivom PCV-13 (N = 196) u odnosu na njegovu primjenu samostalno (N = 96) (24,6 [95% CI: 20,2; 30,1] i 49,0 [95% CI: 36,8; 65,3]). Klinički značaj tih nalaza nije poznat, no oni bi se mogli uzeti u obzir u osoba izloženih visokom riziku od infekcije meningokokom serogrupe A, u kojih bi se cijepljenje cjepivima MenQuadfi i PCV13 stoga moglo provesti odvojeno.

Ispitivanje MEQ00065 (NCT03890367) je provedeno u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseca koja prethodno nisu primila meningokokno cjepivo kako bi se ocijenila imunogenost serogrupe C pomoću hSBA i rSBA testova nakon primjene jedne doze cjepiva MenQuadfi u usporedbi s MenACWY-TT ili MenC-TT.

Pokazana je superiornost cjepiva MenQuadfi u usporedbi s cjepivom MenACWY-TT za stopu serozaštite hSBA i GMT-ove hSBA i rSBA u odnosu na meningokoknu serogrupu C. Dokazana je neinferiornost za stopu serozaštite rSBA u odnosu na meningokoknu serogrupu C.

Također je dokazana superiornost cjepiva MenQuadfi u usporedbi s cjepivom MenC-TT u GMT-ovima rSBA i hSBA u odnosu na meningokoknu serogrupu C i neinferiornost u stopi serozaštite rSBA i hSBA u odnosu na meningokoknu serogrupu C (vidjeti Tablicu 4).

Tablica 4: Usporedba odgovora baktericidnih protutijela hSBA i rSBA za serogrupu C na MenQuadfi, MenACWY-TT i MenC-TT cjepiva 30 dana nakon cijepljenja u ispitanika u dobi od 12 do 23 mjeseca u skupini koja prethodno nije primila meningokokno cjepivo (ispitivanje MEQ00065*)

Mjera ishoda	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
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	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)
Serološki odgovor, %	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-ovi	515 [§] (450; 591)	31,6 (26,5; 37,6)	227 (198; 260)	2143 [¥] (1 870; 2 456)	315 (252; 395)	1624 (1 425; 1 850)

*Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja: NCT03890367

#Dokazana superiornost cjepiva MenQuadfi u odnosu na cjepivo MenACWY-TT (stopa serozaštite prema vrijednosti hSBA)

§Dokazana neinferiornost cjepiva MenQuadfi u odnosu na cjepivo MenC-TT (stopa serozaštite prema vrijednosti hSBA)

\$Dokazana superiornost cjepiva MenQuadfi u odnosu na cjepiva MenACWY-TT i MenC-TT (GMT-ovi hSBA)

¶Dokazana neinferiornost cjepiva MenQuadfi u odnosu na cjepiva MenACWY-TT i MenC-TT (stopa serozaštite prema vrijednosti rSBA)

¥Dokazana superiornost cjepiva MenQuadfi u odnosu na cjepiva MenACWY-TT i MenC-TT (GMT-ovi rSBA)

N: broj ispitanika u skupu za analizu koji su cijepljeni prema planu ispitivanja (PPAS) i imali valjane serološke nalaze

95% CI pojedinačnog udjela izračunat primjenom egzaktna binomne metode

Imunogenost u djece u dobi od 2 do 9 godina

Imunogenost u ispitanika u dobi od 2 do 9 godina ocjenjivala se u ispitivanju MET35 (NCT03077438) (stratifikacija prema dobi od 2 do 5 godina i dobi od 6 do 9 godina), u kojem su se uspoređivali serološki odgovori nakon primjene cjepiva MenQuadfi ili MenACWY-CRM.

Sveukupno je u ispitanika u dobi od 2 do 9 godina imunološka neinferiornost cjepiva MenQuadfi u odnosu na MenACWY-CRM na temelju seroloških odgovora prema vrijednosti hSBA dokazana za sve četiri serogrupe.

Tablica 5: Usporedba odgovora baktericidnih protutijela na MenQuadfi i MenACWY-CRM cjepiva 30 dana nakon cijepljenja u ispitanika u dobi od 2 do 5 godina i onih u dobi od 6 do 9 godina koji prethodno nisu primili meningokokno cjepivo (ispitivanje MET35*)

Dob 2 – 5 godina			Dob 6 – 9 godina	
Mjera ishoda prema serograpi	MenQuadfi (95% CI)	MenACWY-CRM (95% CI)	MenQuadfi (95% CI)	MenACWY-CRM (95% CI)
A	N = 227 – 228	N = 221	N = 228	N = 237
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	84,6 (79,3; 89,1)	76,5 (70,3; 81,9)	88,2 (83,2; 92,0)	81,9 (76,3; 86,5)
Serološki odgovor, %	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
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	97,4 (94,4; 99,0)	64,6 (57,9; 70,8)	98,3 (95,6; 99,5)	69,5 (63,2; 75,3)
Serološki odgovor, %	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
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	90,8 (86,3; 94,2)	80,6 (74,8; 85,6)	98,7 (96,2; 99,7)	91,6 (87,3; 94,8)
Serološki odgovor, %	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
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	97,8 (95,0; 99,3)	86,9 (81,8; 91,1)	99,1 (96,9; 99,9)	94,5 (90,8; 97,0)
Serološki odgovor, %	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)

*Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja: NCT03077438

N: broj ispitanika u skupu za analizu koji su cijepljeni prema planu ispitivanja (PPAS) i imali valjane serološke nalaze. Broj ispitanika se razlikuje ovisno o vremenskim točkama i serograpi.

95% CI pojedinačnog udjela izračunat primjenom egzaktna binomne metode.

Imunogenost u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina

Imunogenost u ispitanika u dobi od 10 do 17 godina ocjenjivala se u trima ispitivanjima, u kojima su se uspoređivali serološki odgovori nakon primjene cjepiva MenQuadfi s onima nakon primjene cjepiva MenACWY-CRM (MET50 [NCT02199691]) ili MenACWY-DT (MET43 [NCT02842853]) ili usporedbom serozaštite nakon primjene cjepiva MenQuadfi sa serozaštitom nakon MenACWY-TT (MEQ00071) [NCT04490018]).

Ispitivanje MET50 provedeno je u ispitanika koji prethodno nisu primili meningokokno cjepivo, a serološki odgovor ocjenjivao se nakon primjene samo cjepiva MenQuadfi, samo cjepiva MenACWY-CRM, cjepiva MenQuadfi istodobno s cjepivima Tdap i 4vHPV ili samo cjepiva Tdap i

4vHPV.

Tablica 6: Usporedba odgovora baktericidnih protutijela na MenQuadfi i MenACWY-CRM cjepiva 30 dana nakon cijepljenja u ispitanika u dobi od 10 do 17 godina koji prethodno nisu primili meningokokno cjepivo (ispitivanje MET50*)

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

*Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja: NCT02199691

N: broj ispitanika u skupu za analizu koji su cijepljeni prema planu ispitivanja (PPAS) i imali valjane serološke nalaze.
95% CI pojedinačnog udjela izračunat primjenom egzaktna binomne metode.

**Titar hSBA nakon cijepljenja $\geq 1:8$ u ispitanika kojima je titar hSBA prije cijepljenja iznosio $< 1:8$ ili najmanje četverostruko povećanje titra hSBA nakon cijepljenja u ispitanika kojima je titar hSBA prije cijepljenja iznosio $\geq 1:8$

#Ispunjen je kriterij za neinferiornost.

Ispitivanje MET43 provedeno je radi ocjene imunogenosti cjepiva MenQuadfi u odnosu na MenACWY-DT u djece, adolescenata i odraslih (u dobi od 10 do 55 godina).

Tablica 7: Usporedba odgovora baktericidnih protutijela na MenQuadfi i MenACWY-DT cjepiva 30 dana nakon cijepljenja u ispitanika u dobi od 10 do 17 godina koji prethodno nisu primili meningokokno cjepivo (ispitivanje MET43*)

Mjera ishoda prema serograpi	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
A	N = 1097		N = 300	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	96,2	(94,9; 97,2)	89,0	(84,9; 92,3)
Serološki odgovor, %**	74,0	(71,3; 76,6)	55,3	(49,5; 61,0)
GMT hSBA	78	(71,4; 85,2)	44,2	(36,4; 53,7)
C	N = 1097 – 1098		N = 300	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	98,5	(97,5; 99,1)	74,7	(69,3; 79,5)
Serološki odgovor, %**	95,6	(94,2; 96,8)	53,3	(47,5; 59,1)
GMT hSBA	504	(456; 558)	44,1	(33,7; 57,8)
W	N = 1097		N = 300	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	98,3	(97,3; 99,0)	93,7	(90,3; 96,1)
Serološki odgovor, %**	84,5	(82,2; 86,6)	72,0	(66,6; 77,0)
GMT hSBA	97,2	(88,3; 107)	59,2	(49,1; 71,3)
Y	N = 1097		N = 300	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	99,1	(98,3; 99,6)	94,3	(91,1; 96,7)
Serološki odgovor, %**	95,6	(94,2; 96,8)	85,7	(81,2; 89,4)
GMT hSBA	208	(189; 228)	80,3	(65,6; 98,2)

*Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja: NCT02842853

N: broj ispitanika u skupu za analizu koji su cijepljeni prema planu ispitivanja (PPAS) i imali valjane serološke nalaze. Broj ispitanika se razlikuje ovisno o vremenskim točkama i serograpi.

95% CI pojedinačnog udjela izračunat primjenom egzaktna binomne metode.

**Ispunjen je kriterij za neinferiornost.

Ispitivanje MEQ00071 provedeno je u ispitanika koji prethodno nisu primili meningokokno cjepivo ili su za primarnu imunizaciju primili cjepivo MenC koje je primijenjeno prije druge godine starosti. Serozaštita je procijenjena 30 dana nakon primjene samo cjepiva MenQuadfi, samo cjepiva MenACWY-TT ili istodobne primjene cjepiva MenQuadfi s cjepivima Tdap-IPV i 9vHPV.

Tablica 8: Usporedba odgovora baktericidnih protutijela na MenQuadfi i MenACWY-TT cjepiva 30 dana nakon cijepljenja u ispitanika u dobi od 10 do 17 godina koji prethodno nisu primili meningokokno cjepivo ili su za primarnu imunizaciju primili cjepivo MenC (ispitivanje MEQ00071*)

Mjera ishoda prema serogrupi	MenQuadfi (95% CI)	MenACWY-TT (95% CI)
A	N = 158 – 159	N = 159 – 160
Titar ≥ 1:8, % (serozaštita)**	97,5 (93,7; 99,3)	92,5 (87,3; 96,1)
Serološki odgovor, %	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
Titar ≥ 1:8, % (serozaštita)**	100 (97,7; 100)	95,0 (90,4; 97,8)

Mjera ishoda prema serogrupi	MenQuadfi (95% CI)	MenACWY-TT (95% CI)
Serološki odgovor, %	99,4 (96,5; 100)	88,8 (82,8; 93,2)
GMT hSBA	2294 (1675; 3142)	619 (411; 931)
W	N = 159	N = 159
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)**	100 (97,7; 100)	98,8 (95,6; 99,8)
Serološki odgovor, %	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
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)**	99,4 (96,5; 100)	98,1 (94,6; 99,6)
Serološki odgovor, %	98,7 (95,5; 99,8)	88,1 (82,1; 92,7)
GMT hSBA	169 (141; 202)	84,8 (68,3; 105)

*Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja: NCT04490018

N: broj ispitanika u skupu za analizu koji su cijepljeni prema planu ispitivanja (PPAS) i imali valjane serološke nalaze. Broj ispitanika se razlikuje ovisno o vremenskim točkama i serogrupi.

95% CI pojedinačnog udjela izračunat primjenom egzaktna binomne metode.

**Ispunjen je kriterij za neinferiornost.

U eksplorativnoj analizi u nerandomiziranoj podskupini ispitanika (N = 60), imunosni odgovor i stope zaštite mjereni su 6 i 30 dana nakon istodobne primjene cjepiva MenQuadfi s cjepivima Tdap-IPV i 9vHPV. Udio ispitanika sa serozaštitom protiv serogrupe A nije se povećao unutar 6 dana, dok je većina ispitanika imala serozaštitu protiv serogrupa C, W i Y (> 94%). Nakon 30 dana stope zaštite u ovoj podskupini bile su usporedive s cijelom populacijom ispitivanja prikazanom u Tablici 8.

Odgovor u ispitanika prema statusu cijepljenja cjepivom MenC

Imunogenost serogrupe C nakon primjene jedne doze cjepiva MenQuadfi u usporedbi s jednom dozom MenACWY-TT procijenjena je i u ispitanika koji prethodno nisu primili meningokokno cjepivo i u ispitanika koji su za primarnu imunizaciju primili cjepivo MenC (prije druge godine starosti) (MEQ00071). Sveukupno, seroodgovor nakon cijepljenja i GMT hSBA protiv serogrupe C bili su viši u ispitanika koji prethodno nisu primili meningokokno cjepivo te su primili cjepivo MenQuadfi od onih koji su primili MenACWY-TT, pri čemu su stope serozaštite također bile više. Između skupina nisu primijećene razlike u odgovoru protutijela u ispitanika koji su za primarnu imunizaciju primili cjepivo MenC.

Imunogenost u odraslih u dobi od 18 do 55 godina

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina ocjenjivala se u ispitivanju MET43 (NCT02842853), u kojem se MenQuadfi uspoređivao s cjepivom MenACWY-DT.

Tablica 9: Usporedba odgovora baktericidnih protutijela na MenQuadfi i MenACWY-DT cjeviva 30 dana nakon cijepljenja u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina koji prethodno nisu primili meningokokno cjevivo (ispitivanje MET43*)

Mjera ishoda prema serogrupi	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
A	N = 1406 – 1408		N = 293	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	93,5	(92,1; 94,8)	88,1	(83,8; 91,5)
Serološki odgovor, %**	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	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	93,5	(92,0; 94,7)	77,8	(72,6; 82,4)
Serološki odgovor, %**	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	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)
Serološki odgovor, %**	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	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	98,6	(97,8; 99,1)	81,2	(76,3; 85,5)
Serološki odgovor, %**	88,1	(86,3; 89,8)	60,8	(54,9; 66,4)
GMT hSBA	219	(200; 239)	54,6	(42,3; 70,5)

*Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja: NCT02842853

N: broj ispitanika u skupu za analizu koji su cijepljeni prema planu ispitivanja (PPAS) i imali valjane serološke nalaze. Broj ispitanika se razlikuje ovisno o vremenskim točkama i serogrupi.

95% CI pojedinačnog udjela izračunat primjenom egzaktna binomne metode.

**Ispunjen je kriterij za neinferiornost.

Imunogenost u odraslih u dobi od 56 ili više godina

Imunogenost u odraslih osoba u dobi od ≥ 56 godina (srednja vrijednost dobi: 67,1 godina, raspon: 56,0 – 97,2 godine) ocjenjivala se u ispitivanju MET49 (NCT02842866), u kojem se uspoređivala imunogenost cjeviva MenQuadfi i polisaharidnog cjeviva MenACWY.

Tablica 10: Usporedba odgovora baktericidnih protutijela na MenQuadfi i MenACWY polisaharidno cjepivo 30 dana nakon cijepljenja u ispitanika u dobi od 56 ili više godina koji prethodno nisu primili meningokokno cjepivo (ispitivanje MET49*)

Mjera ishoda prema serogrupi	MenQuadfi (95% CI)		Polisaharidno cjepivo MenACWY (95% CI)	
A	N = 433		N = 431	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	89,4	(86,1; 92,1)	84,2	(80,4; 87,5)
Serološki odgovor, %**	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	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	90,1	(86,9; 92,7)	71,0	(66,5; 75,2)
Serološki odgovor, %**	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	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	77,4	(73,1; 81,2)	63,1	(58,4; 67,7)
Serološki odgovor, %**	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	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	91,7	(88,7; 94,1)	67,7	(63,1; 72,1)
Serološki odgovor, %**	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)

*Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja: NCT02842866

N: broj ispitanika u skupu za analizu koji su cijepljeni prema planu ispitivanja (PPAS) i imali valjane serološke nalaze.

95% CI pojedinačnog udjela izračunat primjenom egzaktna binomne metode.

**Ispunjen je kriterij za neinferiornost.

Postojanost imunološkog odgovora i odgovora na docjepljivanje cjepivom MenQuadfi

Postojanost protutijela nakon primarnog cijepljenja u male djece, adolescenata i mladih odraslih osoba te starijih odraslih osoba procijenjena je od najmanje 3 do najviše 7 godina nakon primarnog cijepljenja. Također je procijenjena imunogenost doze docjepljivanja cjepivom MenQuadfi.

Postojanost imunološkog odgovora i odgovora na docjepljivanje cjepivom MenQuadfi u djece u dobi od 4 do 5 godina

Ispitivanje MET62 (NCT03476135) ocijenilo je postojanost protutijela kod primarne doze te imunogenost i sigurnost docjepljivanja cjepivom MenQuadfi u djece u dobi od 4 do 5 godina. Ispitivana djeca su primila jednu dozu cjepiva MenQuadfi ili cjepiva MenACWY-TT prije tri godine u dobi od 12 do 23 mjeseca, u sklopu faze 2 ispitivanja MET54. Postojanost protutijela prije docjepljivanja cjepivom MenQuadfi i imunološki odgovor na docjepljivanje ocijenjeni su s obzirom na cjepivo (MenQuadfi ili MenACWY-TT) koje su djeca primila prije 3 godine (vidjeti Tablicu 11).

Za sve serogrupe, GMT-ovi hSBA bili su viši 30. dana nakon primarne doze nego 3 godine nakon primarne doze (nultog dana prije docjepljivanja) cjepivom MenQuadfi ili MenACWY-TT. Međutim, GMT-ovi 3 godine nakon primarne doze (nultog dana prije docjepljivanja) bili su viši od GMT-ova prije primarne doze, što ukazuje na dugotrajnu postojanost imunološkog odgovora.

Nakon docjepljivanja, stope serozaštite iznosile su približno 100% za sve serogrupe u djece koja su za primarnu imunizaciju primila cjepivo MenQuadfi.

Tablica 11: Usporedba odgovora baktericidnih protutijela 30 dana nakon docjepljivanja te postojanost protutijela u djece u dobi od 4 do 5 godina koja su za primarnu imunizaciju prije 3 godine, u sklopu ispitivanja MET54*, primila cjepivo MenQuadfi ili cjepivo MenACWY-TT - (ispitivanje MET62)**

Mjera ishoda prema serograpi	Docjepljivanje cjepivom MenQuadfi u osoba koje su za primarnu imunizaciju primile cjepivo MenQuadfi (95% CI)			Docjepljivanje cjepivom MenQuadfi u osoba koje su za primarnu imunizaciju primile cjepivo MenACWY-TT (95% CI)			Docjepljivanje cjepivom MenQuadfi u osoba koje su za primarnu imunizaciju primile cjepivo MenQuadfi + osobe koje su primile MenACWY-TT (95% CI)		
	Postojanost [#] N = 42		Docjepljiva nje ^S N = 40	Postojanost [#] N = 49		Docjepljiva nje ^S N = 44	Postojanost [#] N = 91		Docjepljiva nje ^S N = 84
	30. dan nakon primarne doze	3 godine nakon primarne doze (nultog dana prije doze docjepljivanja)		30. dan nakon primarne doze	3 godine nakon primarne doze (nultog dana prije doze docjepljivanja)		30. dan nakon primarne doze	3 godine nakon primarne doze (nultog dana prije doze docjepljivanja)	
A									
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	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)
Serološki odgovor, %	-	-	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									
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	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)
Serološki odgovor, %	-	-	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)	5 894 (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									
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	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)
Serološki odgovor, %	-	-	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)	2 656 (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									
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	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)
Serološki odgovor, %	-	-	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)

*Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja MET54 – NCT03205358. Ispitivanje je provedeno u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseca.

**Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja MET62 – NCT03476135

\$N je izračunat koristeći skup ispitanika za analizu koji su cijepljeni prema planu ispitivanja (PPAS) i imali valjane serološke nalaze; doza docjepljivanja = 30. dan MET62

#N je izračunat koristeći potpuni skup ispitanika za analizu postojanosti (engl. *Full Analysis Set for Persistence*, FASP) koji su imali valjane serološke nalaze; 30. dan nakon primarne doze = 30. dan MET54, 3 godine nakon primarne doze (nultog dana prije doze docjepljivanja) = nulti dan MET62

Serološki odgovor na cjepivo: titar je na početku iznosio $< 1:8$ dok je nakon cijepljenja iznosio $\geq 1:16$ ili je na početku iznosio $\geq 1:8$ s povećanjem od ≥ 4 puta nakon cijepljenja

95% CI pojedinačnog udjela izračunat primjenom egzaktne binomne metode.

Postojanost imunološkog odgovora i odgovora na docjepljivanje cjepivom MenQuadfi u djece od 6 do 7 godina

Ispitivanje MEQ00073 (NCT04936685) ocijenilo je postojanost protutijela kod primarne doze te imunogenost i sigurnost docjepljivanja cjepivom MenQuadfi u djece u dobi od 6 do 7 godina koja su za primarnu imunizaciju prije 5 godina, u sklopu ispitivanja MET51, primila dozu cjepiva MenQuadfi kada su bili u dobi od 12 do 23 mjeseca (vidjeti Tablicu 12).

Za sve serogrupe, GMT-ovi 5 godina nakon primarne doze (prije docjepljivanja) bili su viši od GMT-ova prije primarne doze, što ukazuje na postojanost imunološkog odgovora.

Nakon docjepljivanja, stope serozaštite iznosile su približno 100 % za sve serogrupe u djece koja su za primarnu imunizaciju primila cjepivo MenQuadfi (98,9 %, 97,7 %, 100 % odnosno 100 % za serogrupe A, C, W odnosno Y).

Tablica 12: Usporedba odgovora baktericidnih protutijela 30 dana nakon docjepljivanja cjepivom MenQuadfi te postojanost protutijela u djece u dobi od 6 do 7 godina koja su za primarnu imunizaciju prije 5 godina, u sklopu ispitivanja MET51*, primila cjepivo MenQuadfi - (ispitivanje MET00073)**

	Docjepljivanje cjepivom MenQuadfi u osoba koje su za primarnu imunizaciju primile cjepivo MenQuadfi (95% CI)		
	Postojanost[#]		Docjepljivanje^{\$} N = 88
Mjera ishoda prema serogrupi	30. dan nakon primarne doze N = 208	5 godina nakon primarne doze (nultog dana prije doze docjepljivanja) N = 208	
A			
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	90,4 (85,5; 94,0)	76,0 (69,6; 81,6)	98,9 (93,8; 100)
Serološki odgovor, %	-	-	93,2 (85,7; 97,5)
GMT hSBA	28,9 (24,5; 34,0)	14,5 (12,0; 17,5)	1143 (820; 1594)
C			
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	99,5 (97,4; 100)	85,1 (79,5; 89,6)	97,7 (92,0; 99,7)
Serološki odgovor, %	-	-	97,7 (92,0; 99,7)
GMT hSBA	1315 (1002; 1724)	37,6 (29,8; 47,4)	8933 (6252; 12 764)
W			
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	83,7 (77,9; 88,4)	84,6 (79,0; 89,2)	100 (95,9; 100)
Serološki odgovor, %	-	-	98,9 (93,8; 100)
GMT hSBA	25,7 (21,3; 31,0)	30,7 (24,9; 37,9)	8656 (6393; 11 721)
Y			
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	92,3 (87,8; 95,5)	68,8 (62,0; 75,0)	100 (95,9; 100)
Serološki odgovor, %	-	-	98,9 (93,8; 100)
GMT hSBA	41,6 (35,0; 49,6)	12,7 (10,5; 15,4)	3727 (2908; 4776)

*Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja MET51 – NCT02955797. Ispitivanje je provedeno u male djece u dobi od 12 do 23 mjeseca.

**Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja MEQ00073 – NCT04936685

#N je izračunat koristeći potpuni skup ispitanika za analizu postojanosti (FASP) koji su imali valjane serološke nalaze; 30. dan nakon primarne doze = 30. dan MET51, 5 godina nakon primarne doze (nultog dana prije doze docjepljivanja) = nulti dan MEQ00073

\$N je izračunat koristeći skup ispitanika za analizu koji su cijepljeni prema planu ispitivanja (PPAS1) i imali valjane serološke nalaze; doza docjepljivanja = 30. dan MEQ00073, 5 godina nakon primarne doze u ispitivanju MET51

Serološki odgovor na cjepivo: titar je na početku iznosio $< 1:8$ dok je nakon cijepljenja iznosio $\geq 1:16$ ili je na početku iznosio $\geq 1:8$ s povećanjem od ≥ 4 puta nakon cijepljenja

95% CI pojedinačnog udjela izračunat primjenom egzaktna binomne metode.

Odgovor u ispitanika prema statusu cijepljenja cjepivom MenC prije primarne imunizacije cjepivom MenQuadfi u ispitivanju MET51

Odgovori protutijela protiv serogrupe C nakon primjene doze docjepljivanja cjepivom MenQuadfi bili su usporedivi bez obzira na status cijepljenja cjepivom MenC tijekom prve godine života, prije primarne imunizacije cjepivom MenQuadfi 5 godina ranije u ispitivanju MET51.

Postojanost imunološkog odgovora i odgovora na docjepljivanje cjepivom MenQuadfi u adolescenata i odraslih u dobi od 13 do 26 godina

Ispitivanje MET59 (NCT04084769) ocijenilo je postojanost protutijela kod primarne doze te imunogenost i sigurnost docjepljivanja cjepivom MenQuadfi u adolescenata i odraslih u dobi od 13 do 26 godina koji su primili jednu dozu cjepiva MenQuadfi prije 3 – 6 godina u sklopu ispitivanja MET50 ili MET43 ili su prije 3-6 godina primili cjepivo MenACWY-CRM u ispitivanju MET50 ili izvan ispitivanja koja je sponzorirao Sanofi Pasteur. Postojanost protutijela prije docjepljivanja cjepivom MenQuadfi i imunološki odgovor na docjepljivanje ocijenjeni su s obzirom na cjepivo (MenQuadfi ili MenACWY-CRM) koje su ispitanici primili prije 3 – 6 godina (vidjeti Tablicu 13).

Za sve serogrupe, GMT-ovi hSBA bili su viši 30. dana nakon primarne doze nego 3 – 6 godina nakon primarne doze (nultog dana prije docjepljivanja) za ispitanike koji su primili cjepivo MenQuadfi ili MenACWY-CRM. Međutim, GMT-ovi 3 – 6 godina nakon primarne doze (nultog dana prije docjepljivanja) bili su viši od GMT-ova prije primarne doze, što ukazuje na dugotrajnu postojanost imunološkog odgovora.

Nakon docjepljivanja, stope serozaštite iznosile su približno 100% za sve serogrupe u adolescenata i odraslih koji su za primarnu imunizaciju primili cjepivo MenQuadfi.

Tablica 13: Usporedba odgovora baktericidnih protutijela 6 i 30 dana nakon docjepljivanja te postojanost protutijela u adolescenata i odraslih (u dobi od 13 do 26 godina) koji su za primarnu imunizaciju prije 3 – 6 godina, u sklopu ispitivanja MET50*, MET43 ili izvan ispitivanja koja je sponzorirao Sanofi Pasteur, primili cjepivo MenQuadfi ili cjepivo MenACWY-CRM - (ispitivanje MET59***)**

Mjera ishoda prema serogrupi	Docjepljivanje cjepivom MenQuadfi u osoba koje su za primarnu imunizaciju primile cjepivo MenQuadfi (95% CI)				Docjepljivanje cjepivom MenQuadfi u osoba koje su za primarnu imunizaciju primile cjepivo MenACWY-CRM (95% CI)			
	Postojanost [^]		Docjepljivanje ^s		Postojanost [^]		Docjepljivanje ^s	
	30. dan nakon primarne doze N = 376	3 – 6 godina nakon primarne doze (nultog dana prije doze docjepljivanja) N = 379-380	6. dan nakon doze docjepljivanja N = 46	30. dan nakon doze docjepljivanja N = 174	30. dan nakon primarne doze N = 132-133	3 – 6 godina nakon primarne doze (nultog dana prije doze docjepljivanja) N = 140	6. dan nakon doze docjepljivanja N = 45	30. dan nakon doze docjepljivanja N = 176
A								
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	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)
Serološki odgovor, %	-	-	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								
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	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)
Serološki odgovor, %	-	-	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								
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	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)
Serološki odgovor, %	-	-	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								
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	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)
Serološki odgovor, %	-	-	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)	1 658 (973; 2 826)	2308 (1925; 2767)	36,1 (27,2; 47,8)	8,49 (6,50; 11,1)	800 (467; 1371)	3036 (2547; 3620)

*MET50 – Ispitivanje je provedeno u adolescenata (u dobi od 10 do 17 godina).

**MET43 – Ispitivanje je provedeno u djece, adolescenata i odraslih odoba (u dobi od 10 do 55 godina).

***MET59 – NCT04084769

\$N je izračunat koristeći skup ispitanika za analizu koji su cijepljeni prema planu ispitivanja 1 i 2 (PPAS1 i PPAS2) i imali valjane serološke nalaze; nakon doze docjepljivanja = 6. ili 30. dan MET59

^N je izračunat koristeći potpuni skup ispitanika za analizu postojanosti (FASP) koji su imali valjane serološke nalaze. Broj ispitanika se razlikuje ovisno o vremenskim točkama i serogrupi; nakon primarne doze = 30. dan MET50 ili MET43,

3 – 6 godina nakon primarne doze (prije doze docjepljivanja) = nulti dan MET59.

Serološki odgovor na cjepivo: titar je na početku iznosio $< 1:8$ dok je nakon cijepljenja iznosio $\geq 1:16$ ili je na početku iznosio $\geq 1:8$ s povećanjem od ≥ 4 puta nakon cijepljenja.

95% CI pojedinačnog udjela izračunat primjenom egzaktna binomne metode.

Postojanost imunološkog odgovora i odgovora na docjepljivanje cjepivom MenQuadfi u odraslih u dobi od 59 i više godina

Ispitivanje MEQ00066 (NCT04142242) ocijenilo je postojanost protutijela kod primarne doze te imunogenost i sigurnost docjepljivanja cjepivom MenQuadfi u odraslih u dobi ≥ 59 godina koji su primili jednu dozu cjepiva MenQuadfi ili cjepiva MenACWY-PS prije ≥ 3 godine u sklopu ispitivanja MET49 ili MET44.

Trogođišnja postojanost

Postojanost protutijela prije docjepljivanja cjepivom MenQuadfi i imunološki odgovor na docjepljivanje ocijenjeni su s obzirom na cjepivo (MenQuadfi ili MenACWY-PS) koje su ispitanici primili prije 3 godine u sklopu ispitivanja MET49 (vidjeti Tablicu 14).

Za sve serogrupe, GMT-ovi hSBA bili su viši 30. dana nakon primarne doze nego 3 godine nakon primarne doze (nultog dana prije docjepljivanja) za odrasle ispitanike koji su za primarnu imunizaciju primili cjepivo MenQuadfi ili MenACWY-PS. Osim toga, za obje cijepljene skupine, GMT-ovi 3 godine nakon primarne doze (prije docjepljivanja) bili su viši od GMT-ova prije primarne doze za serogrupe C, W i Y (što ukazuje na dugotrajnu postojanost imunološkog odgovora za te serogrupe) i bili su usporedivi za serogrupu A.

Tablica 14: Usporedba odgovora baktericidnih protutijela 6 i 30 dana nakon docjepljivanja te postojanost protutijela u odraslih (u dobi od ≥ 59 godina) koji su za primarnu imunizaciju prije 3 godine, u sklopu ispitivanja MET49*, primili cjepivo MenQuadfi ili cjepivo MenACWY-PS – (ispitivanje MEQ00066#)

Mjera ishoda prema serogrupi	Docjepljivanje MenQuadfi u osoba koje su za primarnu imunizaciju primile cjepivo MenQuadfi (95% CI)				Docjepljivanje MenQuadfi u osoba koje su za primarnu imunizaciju primile cjepivo MenACWY-PS (95% CI)			
	Postojanost [^]		Docjepljivanje ^s		Postojanost [^]		Docjepljivanje ^s	
	30. dan nakon primarne doze N = 214	3 godine nakon primarne doze (nultog dana prije doze docjepljivanja) N = 214	6. dan nakon doze docjepljivanja N = 58	30. dan nakon doze docjepljivanja N = 145	30. dan nakon primarne doze N = 169	3 godine nakon primarne doze (nultog dana prije doze docjepljivanja) N = 169	6. dan nakon doze docjepljivanja N = 62	30. dan nakon doze docjepljivanja N = 130
A								
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	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)
Serološki odgovor, %	-	-	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								
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	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)
Serološki odgovor, %	-	-	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								
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	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)
Serološki odgovor, %	-	-	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								
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	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)
Serološki odgovor, %	-	-	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)

*Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja: NCT02842866

#Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja: NCT04142242

[^]N je izračunat koristeći potpuni skup ispitanika za analizu postojanosti (FASP) koji su imali valjane serološke nalaze; nakon primarne doze = 30. dan MET49, 3 godine nakon primarne doze (prije doze docjepljivanja) = nulti dan MEQ00066

[§]N je izračunat koristeći skup ispitanika za analizu koji su cijepljeni prema planu ispitivanja 2 i 1 (PPAS2 i PPAS1) i imali valjane serološke nalaze. Nakon doze docjepljivanja = 6. ili 30. dan MEQ00066
 Serološki odgovor na cjepivo: titar je na početku iznosio < 1:8 dok je nakon cijepljenja iznosio $\geq$ 1:16 ili je na početku iznosio $\geq$ 1:8 s povećanjem od $\geq$ 4 puta nakon cijepljenja.
 95% CI pojedinačnog udjela izračunat primjenom egzaktna binomne metode.

Postojanost 5 godina

U podskupini ispitanika (N = 52) kod kojih je postojanost protutijela procijenjena nakon 3 godine i koji nisu primili dozu docjepljivanja, ponovno je procijenjena postojanost protutijela nakon 5 godina, kada se primili dozu docjepljivanja cjepivom MenQuadfi. U ispitanika koji su za primarnu imunizaciju primili cjepivo MenQuadfi, GMT-ovi hSBA za serogrupe C, W i Y 5 godina nakon primarne doze bili su viši od GMT-ova prije primarne doze (i bili su usporedivi za serogrupu A).

Nakon docjepljivanja cjepivom MenQuadfi, stope seroprotekcije bile su 100% za serogrupe A, C i Y te 95,0% za serogrupu W u ispitanika koji su za primarnu imunizaciju primili cjepivo MenQuadfi te 87,5%, 62,5%, 87,5% i 68,8% za serogrupe A, C, W odnosno Y u ispitanika koji su primili cjepivo MenACWY-PS. Dodatno, GMT-ovi hSBA bili su viši i stope seroodgovora bile su više ili su pokazivale veći trend za sve serogrupe u ispitanika koji su za primarnu imunizaciju primili cjepivo MenQuadfi u usporedbi s onima koji su primili cjepivo MenACWY-PS.

Postojanost 6 – 7 godina

Postojanost protutijela ocijenjena je s obzirom na cjepivo (MenQuadfi ili MenACWY-PS) koje su ispitanici primili prije 6 – 7 godina u sklopu ispitivanja MET44 (vidjeti Tablicu 15).

Za sve serogrupe, GMT-ovi hSBA bili su viši 30. dana nakon primarne doze nego 6 – 7 godina nakon primarne doze za ispitanike koji su za primarnu imunizaciju primili cjepivo MenQuadfi. GMT-ovi 6 – 7 godina nakon primarne doze bili su viši od GMT-ova prije primarne doze za serogrupe C, W i Y u odraslih koji su za primarnu imunizaciju primili cjepivo MenQuadfi, što ukazuje na dugotrajnu postojanost imunološkog odgovora za te serogrupe, i bili su usporedivi za serogrupu A.

Tablica 15: Usporedba odgovora baktericidnih protutijela u odraslih (u dobi od $\geq$ 59 godina) koji su za primarnu imunizaciju prije 6 – 7 godina, u sklopu ispitivanja MET44[^], primili cjepivo MenQuadfi ili cjepivo MenACWY-PS – (ispitivanje MEQ00066[#])

Mjera ishoda prema serograpi	Osobe koje su za primarnu imunizaciju primile cjepivo MenQuadfi (95% CI)		Osobe koje su za primarnu imunizaciju primile cjepivo MenACWY-PS (95% CI)	
	30. dan nakon primarne doze [§]	6 – 7 godina nakon primarne doze [#]	30. dan nakon primarne doze [§]	6 – 7 godina nakon primarne doze [#]
	N = 59	N = 59	N = 26	N = 26
A				
Titar $\geq$ 1:8, % (serozaštita)	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				
Titar $\geq$ 1:8, % (serozaštita)	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				
Titar $\geq$ 1:8, % (serozaštita)	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				
Titar $\geq$ 1:8, % (serozaštita)	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)

[^]Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja: NCT01732627

[#]Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja: NCT04142242

N: broj ispitanika u potpunom skupu ispitanika za analizu postojanosti (FASP) koji su imali valjane serološke nalaze.

[§]nakon primarne doze = 30. dan MET44

[#]6 – 7 godina nakon primarne doze = nulti dan MEQ00066

95% CI pojedinačnog udjela izračunat primjenom egzaktna binomne metode.

Odgovor na docjepljivanje u adolescenata i odraslih osoba u dobi od najmanje 15 godina koje su za primarnu imunizaciju primile druga MenACWY cjepiva

U ispitivanju MET56 (NCT02752906) uspoređivala se imunogenost doze cjepiva MenQuadfi i doze cjepiva MenACWY-DT primijenjenih za docjepljivanje među ispitanicima u dobi od najmanje 15 godina. Ti su ispitanici primili primarnu imunizaciju četverovalentnim konjugiranim cjepivom MenACWY-CRM (11,3%) ili MenACWY-DT (86,3%) 4 do 10 godina ranije.

Na početku su GMT i stopa serozaštite prema vrijednosti hSBA bili slični za serogrupe A, C, W i Y.

Tablica 16: Usporedba odgovora baktericidnih protutijela na MenQuadfi i MenACWY-DT cjepiva 30 dana nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od najmanje 15 godina koji su za primarnu imunizaciju prije 4 – 10 godina primili MenACWY-CRM ili MenACWY-DT (ispitivanje MET56*)

Mjera ishoda prema serograpi	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
A	N = 384		N = 389	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	100,0	(99,0; 100,0)	99,0	(97,4; 99,7)
Serološki odgovor, %**	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	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	99,5	(98,1; 99,9)	99,0	(97,4; 99,7)
Serološki odgovor, %**	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	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	100,0	(99,0; 100,0)	99,7	(98,6; 100,0)
Serološki odgovor, %**	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	
Titar $\geq 1:8$, % (serozaštita)	99,7	(98,6; 100,0)	99,5	(98,2; 99,9)
Serološki odgovor, %**	97,4	(95,3; 98,7)	95,6	(93,1; 97,4)
GMT hSBA	2070	(1807; 2371)	811	(699; 941)

*Identifikacijska oznaka kliničkog ispitivanja: NCT02752906

N: broj ispitanika u skupu za analizu koji su cijepljeni prema planu ispitivanja (PPAS) i imali valjane serološke nalaze.

95% CI pojedinačnog udjela izračunat primjenom egzaktna binomne metode.

**Ispunjen je kriterij za neinferiornost.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije mlađe od 12 mjeseci (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o sigurnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnih učinaka na razvoj i reprodukciju u ženki kunića.

Nakon što su ženkama kunića primijenjene pune doze cjepiva MenQuadfi namijenjene za primjenu u ljudi, nisu zabilježeni nikakvi učinci na uspješnost parenja i plodnost ženki kao ni teratogeni potencijal ni učinci na prenatalni ili postnatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev acetat (E262)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovo cjepivo se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.

Podaci o stabilnosti ukazuju da su sastojci cjepiva stabilni 72 sata pri temperaturi do 25 °C. Na kraju ovog perioda, Menquadfi treba odmah upotrijebiti ili baciti. Ovi su podaci namijenjeni kao vodič zdravstvenim radnicima u slučaju privremenih temperaturnih odstupanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina u bočici od prozirnog borosilikatnog stakla tipa I, zatvorenoj klorbutilnim čepom od 13 mm i zatvaračem s *flip-off* kapicom.

Pakiranje od 1, 5 ili 10 jednodoznih (0,5 ml) bočica.

Pakiranje od 1 jednodozne (0,5 ml) bočice zajedno s 1 praznom *luer-lock* štrcaljkom (polikarbonat) za jednokratnu primjenu s čepom klipa od sintetskog elastomera i 2 zasebne igle (nehrđajući čelik) sa zaštitom za iglu (polipropilen).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Cjepivo treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li krute čestice i/ili je li promijenilo izgled (ili boju). Ako se opazi bilo što od toga, cjepivo treba baciti.

Priprema

Pakiranje od 1, 5 ili 10 jednodoznih (0,5 ml) bočica

Treba skinuti *flip-off* kapicu s bočice te odgovarajućom štrcaljkom i iglom izvući 0,5 ml otopine iz bočice, pazeći pritom da prije injiciranja u štrcaljki nema zračnih mjehurića.

Pakiranje od 1 jednodozne (0,5 ml) bočice zajedno s 1 praznom štrcaljkom za jednokratnu primjenu i 2 igle

Posebne upute za *luer-lock* štrcaljku:

Za pričvršćivanje igle na štrcaljku, potrebno je nježno zaviti iglu na štrcaljku, u smjeru kazaljke na satu, dok se ne osjeti blagi otpor. Prije injiciranja treba skinuti *flip-off* kapicu s bočice i izvući 0,5 ml otopine iz bočice pritom pazeći da nema mjehurića zraka. Za primjenu cjepiva treba koristiti novu iglu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. studenog 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČI
ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Sanofi Pasteur Inc.
One Discovery Drive
Swiftwater PA 18370
Sjedinjene Američke Države

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Sanofi-Aventis Zrt.
Building DC5
Campona utca. 1
Budapest, 1225
Mađarska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU
LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

MenQuadfi otopina za injekciju
Cjepivo protiv meningokoka grupe A, C, W i Y, konjugirano
MenACWY

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži po 10 mikrograma polisaharida *Neisseria meningitidis* grupe A, C, W i Y (konjugiranih na 55 mikrograma toksoida tetanusa, proteinskog nosača).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, natrijev acetat E262, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 jednodozna bočica (0,5 ml)

5 jednodoznih bočica (0,5 ml)

1 jednodozna bočica (0,5 ml) + 1 štrcaljka + 2 igle

10 jednodoznih bočica (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intramuskularno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1483/001 - 1 jednodozna bočica
EU/1/20/1483/002 - 5 jednodoznih bočica
EU/1/20/1483/003 - 1 jednodozna bočica + 1 prazna štrcaljka za jednokratnu primjenu + 2 igle
EU/1/20/1483/004 - 10 jednodoznih bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

MenQuadfi otopina za injekciju
Men A, C, W, Y, konjugirano
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

MenQuadfi otopina za injekciju

Cjepivo protiv meningokoka grupe A, C, W i Y, konjugirano

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovo je cjepivo propisano samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako kod sebe ili svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je MenQuadfi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite MenQuadfi
3. Kako se primjenjuje MenQuadfi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati MenQuadfi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je MenQuadfi i za što se koristi

MenQuadfi (MenACWY) je cjepivo koje se može dati djeci od navršениh godinu dana, adolescentima i odraslima.

MenQuadfi pomaže zaštititi osobu od infekcije uzrokovane jednom vrstom bakterije (mikroba) koja se zove *Neisseria meningitidis*, i to specifično tipovima A, C, W i Y te bakterije.

Bakterije vrste *Neisseria meningitidis* (koje se nazivaju i meningokokima) mogu se prenijeti s osobe na osobu te uzrokovati ozbiljne i ponekad po život opasne bolesti, kao što su:

- meningitis – upala tkiva koja okružuju mozak i kralježničnu moždinu
- septikemija – infekcija krvi

Obje te infekcije mogu uzrokovati ozbiljnu bolest, koja može imati dugoročne posljedice ili čak dovesti do smrti.

MenQuadfi treba primijeniti u skladu sa službenim nacionalnim smjernicama.

Kako cjepivo djeluje

MenQuadfi djeluje tako da potiče prirodni obrambeni (imunosni) sustav cijepljene osobe da proizvodi protutijela koja štite od spomenutih bakterija.

MenQuadfi pomaže zaštititi samo od bolesti uzrokovanih bakterijom *Neisseria meningitidis* tipa A, C, W i Y.

- Ne štiti od infekcija uzrokovanih drugim tipovima bakterije *Neisseria meningitidis*.
- Ne pruža zaštitu ni od meningitisa ili septikemije čiji su uzročnici druge bakterije ili virusi.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite MenQuadfi

Nemojte primiti MenQuadfi ako ste Vi ili Vaše dijete:

- alergični na bilo koju od djelatnih tvari ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.) ili ako ste prethodno imali alergijsku reakciju na ovo cjepivo

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vi ili Vaše dijete primite MenQuadfi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije primjene cjepiva MenQuadfi ako Vi ili Vaše dijete:

- imate infekciju praćenu visokom tjelesnom temperaturom (iznad 38 °C). U tom će se slučaju cjepivo primijeniti nakon što se infekcija stavi pod kontrolu. Nema potrebe odgoditi cijepljenje zbog manje infekcije, kao što je prehlada. Međutim, prvo razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.
- imate problema s krvarenjem ili ste skloni nastanku modrica
- ste se ikada onesvijestili kad ste primali injekciju. Nesvjestica, ponekad praćena padom, može se javiti nakon ili čak prije primjene bilo koje injekcije (najčešće u adolescenata).
- imate oslabljen imunosni sustav (primjerice, zbog HIV infekcije, neke druge bolesti ili primjene lijeka koji utječe na imunosni sustav), jer u tom slučaju Vi ili Vaše dijete možda nećete ostvariti punu korist od cijepljenja cjepivom MenQuadfi.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas dijete ili Vaše dijete (ili niste sigurni odnosi li se), razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego što Vi ili Vaše dijete primite MenQuadfi.

Kao i sva druga cjepiva, MenQuadfi možda neće potpuno zaštititi sve osobe koje se cijepi.

Drugi lijekovi i MenQuadfi

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koja druga cjepiva ili lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta.

Osobito je važno da kažete svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako Vi ili Vaše dijete uzimate bilo kakve lijekove koji utječu na imunosni sustav, kao što su:

- visoke doze kortikosteroida
- kemoterapija

MenQuadfi se može primijeniti istodobno s drugim cjepivima tijekom iste posjete, ali moraju se injicirati na različita mjesta. To uključuje cjepiva protiv ospica, zaušnjaka, rubeole, varičela, difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, bakterije *Haemophilus influenzae* tipa b, hepatitisa B, pneumokoknih infekcija, infekcija humanim papilomavirusom i *Neisseria meningitidis* tip B.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego što primite MenQuadfi.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će MenQuadfi utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, vožnje bicikla ili rada sa strojevima. Međutim, ako se ne osjećate dobro, nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl niti rukovati bilo kakvim strojevima.

MenQuadfi sadrži natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se MenQuadfi primjenjuje

MenQuadfi primjenjuje liječnik ili medicinska sestra injekcijom od 0,5 ml u mišić. Injicira se u nadlakticu ili bedro, ovisno o dobi i količini mišićne mase koju Vi ili Vaše dijete imate.

4. Moguće nuspojave

Kao i sva cjepiva, MenQuadfi može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se kod Vas ili Vašeg djeteta nakon cijepljenja pojavi bilo koji od sljedećih simptoma:

- kožni osip koji svrbi
- otežano disanje, nedostatak zraka
- oticanje lica, usana, grla ili jezika

odmah se obratite svom liječniku ili zdravstvenom radniku ili odmah otidite u hitnu službu najbliže bolnice. To bi mogli biti znakovi alergijske reakcije.

Nuspojave u djece (u dobi od 2 ili više godina), adolescenata i odraslih

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- bol na mjestu primjene injekcije
- bol u mišićima
- glavobolja
- opće loše osjećanje

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- crvenilo ili oticanje na mjestu primjene injekcije
- vrućica

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- svrbež, toplina, modrice ili osip na mjestu primjene injekcije
- povraćanje
- omaglica
- mučnina
- umor

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- povećani limfni čvorovi
- proljev
- bol u trbuhu
- koprivnjača
- svrbež
- osip
- bol u rukama ili nogama
- zimica
- bol u pazuhu
- otvrdnuće na mjestu primjene injekcije

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- iznenadne, teške alergijske reakcije s otežanim disanjem, koprivnjačom (urtikarijom), oticanjem lica i grla, ubrzanim otkucajima srca, omaglicom, slabošću, znojenjem i gubitkom svijesti

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijska reakcija
- napadaji (konvulzije) sa ili bez vrućice

Nuspojave u djece u dobi od 12 do 23 mjeseca

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osjetljivost/bol na dodir, crvenilo ili oticanje na mjestu primjene injekcije

- razdražljivost
- plač
- gubitak apetita
- omamljenost

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- vrućica
- povraćanje
- proljev

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- poteškoće sa spavanjem
- koprivnjača
- svrbež, modrice, otvrdnuće ili osip na mjestu primjene injekcije

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- iznenadne, teške alergijske reakcije s otežanim disanjem, koprivnjačom (urtikarijom), oticanjem lica i grla, ubrzanim otkucajima srca, omaglicom, slabošću, znojenjem i gubitkom svijesti

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijska reakcija
- napadaji (konvulzije) sa ili bez vrućice

Prijavljivanje nuspojava

Ako kod sebe ili svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati MenQuadfi

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MenQuadfi sadrži

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

- | | |
|--|---------------|
| - Djelatne tvari su: | |
| - polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> grupe A ¹ | 10 mikrograma |
| - polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> grupe C ¹ | 10 mikrograma |
| - polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> grupe Y ¹ | 10 mikrograma |
| - polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> grupe W ¹ | 10 mikrograma |
| - ¹ konjugiran na toksoid tetanusa, proteinski nosač | 55 mikrograma |

- Drugi sastojci su:
 - natrijev klorid
 - natrijev acetat (E262)
 - voda za injekcije

Kako MenQuadfi izgleda i sadržaj pakiranja

MenQuadfi je bistra i bezbojna otopina za injekciju.

MenQuadfi je dostupan u pakiranjima od 1, 5 ili 10 jednodoznih (0,5 ml) bočica i pakiranju od 1 jednodozne bočice (0,5 ml) zajedno s 1 praznom štrcaljkom za jednokratnu primjenu i 2 igle. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač

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

Sanofi-Aventis Zrt.
Building, DC5
Campona utca 1.
Budapest, 1225
Mađarska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 4516 7000

Malta

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

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: 0 800 222 555
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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>