

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MenQuadfi инжекционен разтвор
Конюгатна ваксина срещу менингококи от група А, С, W и Y
(Meningococcal Group A, C, W and Y conjugate vaccine)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една доза (0,5 ml) съдържа:

<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група А ¹ (<i>Neisseria meningitidis</i> group A polysaccharide ¹)	10 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група С ¹ (<i>Neisseria meningitidis</i> group C polysaccharide ¹)	10 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група Y ¹ (<i>Neisseria meningitidis</i> group Y polysaccharide ¹)	10 микрограма
<i>Neisseria meningitidis</i> полизахарид група W ¹ (<i>Neisseria meningitidis</i> group W polysaccharide ¹)	10 микрограма

¹Конюгиран с тетаничен токсид протеинов носител 55 микрограма

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MenQuadfi е показан за активна имунизация срещу инвазивно менингококово заболяване, причинено от *Neisseria meningitidis* серогрупи А, С, W и Y, при лица на възраст на и над 12 месеца.

Прилагането на тази ваксина трябва да става в съответствие с наличните официални препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Първична имунизация:

- Лица на възраст на и над 12 месеца: една единична доза (0,5 ml).

Бустер ваксинация:

- Единична доза 0,5 ml MenQuadfi може да се използва като бустер доза при лица, които преди това са получили менингококова ваксина, съдържаща същите серогрупи (вж. точка 5.1).
- Данни за дълготрайно персистиране на антитяло-отговора след ваксинация с MenQuadfi са налични до 7 години след ваксинацията (вж. точка 4.4 и 5.1).
- Няма данни, които да показват необходимостта от или времето за прилагане на бустер доза MenQuadfi (вж. точка 5.1).

Друга педиатрична популация

Безопасността и имуногенността на MenQuadfi при лица на възраст под 12 месеца все още не са установени.

Начин на приложение

Само за интрамускулно инжектиране, за предпочитане в делтовидната област или предната част на бедрото, в зависимост от възрастта и мускулната маса на реципиента.

За указания относно приготвянето на ваксината преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или след предишно приложение на ваксината или на ваксина, съдържаща същите съставки.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

MenQuadfi не трябва да се прилага подкожно, вътресъдово или интрадермално.

Съгласно правилата на добрата клинична практика, ваксинацията трябва да се предшества от преглед на анамнезата (особено по отношение на предишна ваксинация и възможна поява на нежелани реакции) и клиничен преглед.

Свръхчувствителност

Както при всички ваксини за инжекционно приложение, винаги трябва да има готовност за подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Интеркурентно заболяване

Ваксинацията трябва да бъде отложена при лица, страдащи от остро, тежко фебрилно заболяване. Наличието на лека инфекция, например простуда, не трябва да води до отлагане на ваксинацията.

Синкоп

Синкоп (припадък) и други, свързани с тревожност реакции могат да настъпят след или дори преди всяка ваксинация като психогенна реакция към инжектирането с игла. Важно е да са налице процедури за предотвратяване на падане или нараняване, и за лечение на синкоп.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

MenQuadfi трябва да се прилага с повишено внимание при лица с тромбоцитопения или нарушения на кръвосъсирването, които може да са противопоказание за интрамускулно инжектиране, освен ако потенциалната полза не надвишава риска от приложение.

Предпазване

MenQuadfi предпазва само от инфекции, причинени от *Neisseria meningitidis*, групи A, C, W и Y. Ваксината не предпазва от инфекции с други групи *Neisseria meningitidis*.

Подобно на всяка ваксина, ваксинацията с MenQuadfi може да не предизвика защитен имунен отговор при всички ваксинирани лица.

Намаляване на серумните титри на бактерицидните антители срещу серогрупа A при използване на човешки комплемент в теста (hSBA) е съобщено при MenQuadfi и други четиривалентни менингококови ваксини. Клиничното значение на това наблюдение не е известно. Въпреки това, ако се очаква дадено лице да бъде изложено на особен риск от експозиция на серогрупа A и е получило доза MenQuadfi преди повече от приблизително една година, може да се обмисли прилагането на бустер доза.

Наблюдавани са по-ниски средни геометрични титри (GMTs), измерени чрез hSBA, спрямо серогрупа A след приложение на единична доза MenQuadfi на малки деца, получавали преди това конюгатна ваксина срещу менингококи серогрупа C (MenC-CRM) в ранна детска възраст. Независимо от това, нивата на серопротекция са сравними между групите на лечение (вж. точка 5.1). Клиничното значение на това наблюдение не е известно. Този аспект може да се има предвид при лица с висок риск от инфекция с MenA, които са получили MenC-CRM ваксина през първата година от живота си.

Имунен дефицит

Може да се очаква да не се постигне задоволителен имунен отговор при лица, които получават имunosупресивна терапия, или пациенти с имунен дефицит (вж. точка 4.5). Лица с наследствени дефекти в системата на комплемента (напр. дефицит на C5 или C3) и лица, приемащи лекарства, които инхибират крайните етапи от активирането на комплемента (напр. екулизумаб), са изложени на повишен риск от инвазивно заболяване, причинено от *Neisseria meningitidis* групи A, C, W и Y, дори и да развият антители след ваксинация с MenQuadfi. Липсват данни при имунокомпрометирани пациенти.

Имунизация срещу тетанус

Имунизацията с ваксина MenQuadfi не замества рутинната имунизация срещу тетанус. Едновременното приложение на MenQuadfi с ваксина, съдържаща тетаничен токсид, не нарушава отговора към тетаничния токсид и не повлиява безопасността.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е., може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Употреба с други ваксини

В случай на едновременно приложение трябва да се използват инжекционни места на различни крайници и отделни спринцовки.

За възрастта 12-23 месеца, MenQuadfi може да се прилага едновременно с ваксина срещу морбили, паротит и рубеола (MMR) + ваксина срещу варицела (V), комбинирани ваксини срещу дифтерия, тетанус и коклюш (безклетъчна) (DTaP), включително и с DTaP ваксини, комбинирани с хепатит В (HBV), инактивиран полиовирус (IPV) или *Haemophilus influenzae* тип b (Hib), като DTaP-IPV-HB-Hib (Hib конюгирана с тетаничен токсид) ваксина и 13-валентна пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (PCV-13).

За възрастта 10-17 години, MenQuadfi може да се прилага едновременно с ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна, компонентна), (адсорбирана, с намалено антигенно съдържание (Tdap) и ваксина срещу човешки папиломавирус (рекомбинантна, адсорбирана) (HPV).

Няма въздействие върху имунния отговор към MenQuadfi при едновременно прилагане на ваксина срещу менингококи серогрупа B.

MenQuadfi може да се прилага едновременно с PCV-13. Наблюдавани са по-ниски hSBA GMTs на ден 30 след дозата за серогрупа A при едновременно приложение. Клиничното значение на това наблюдение не е известно. Като предпазна мярка, при деца на възраст 12-23 месеца, изложени на висок риск от заболяване, причинено от серогрупа A, може да се обмисли отделно приложение на ваксините MenQuadfi и PCV-13.

Деца на възраст 10-17 години, на които не е поставяна менингококова ваксина, са имали не по-нисък отговор за PT и по-ниски антияло-отговори към FHA, PRN, FIM, когато Tdap ваксина е приложена едновременно с MenQuadfi и HPV, в сравнение с едновременно приложение само с HPV ваксина. Клиничните последици от наблюдаваните отговори спрямо коклюшен антиген, наблюдавани също при съществуващите четиривалентни менингококови конюгатни ваксини, не са известни.

При едновременно приложение с друга ваксина, ваксините трябва винаги да се прилагат на различни инжекционни места и за предпочитане срещуположно.

Едновременното приложение на MenQuadfi и други ваксини, различни от тези, изброени по-горе, не е проучвано.

Употреба със системни имunosупресори

Може да се очаква да не се постигне задоволителен имуен отговор при лица, получаващи имunosупресивна терапия (вж. също точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на MenQuadfi при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). MenQuadfi трябва да се прилага по време на бременност, само ако очакваните ползи за майката надвишават потенциалните рискове, включително тези за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали MenQuadfi се екскретира в кърмата. MenQuadfi трябва да се използва по време на кърмене, само когато възможните ползи надвишават потенциалните рискове.

Фертилитет

Проведено е проучване за токсичност върху развитието и репродуктивна токсичност при зайци от женски пол. Не са наблюдавани ефекти върху чифтосването или фертилитета при женските. Не е проведено проучване за фертилитета при мъжки индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MenQuadfi не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, някои от нежеланите реакции, споменати в точка 4.8 “Нежелани лекарствени реакции”, могат временно да повлияят способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на единична доза MenQuadfi при лица на възраст на и над 12 месеца е оценена в седем рандомизирани, контролирани с активно вещество, многоцентрови основни проучвания. В тези проучвания, общо 6 308 участници са получили първична доза (N=5 906) или бустер доза (N=402) MenQuadfi и са включени в анализите на безопасността. Това включва общо 1 389 малки деца на възраст 12 до 23 месеца, 498 деца на възраст от 2 до 9 години, 2 289 юноши на възраст от 10 до 17 години, 1 684 възрастни на възраст 18 до 55 години, 199 лица в старческа възраст, на възраст 56 до 64 години и 249 лица в старческа възраст, на възраст на и над 65 години. От тях, 392 юноши са получавали MenQuadfi едновременно с Tdap и HPV, а 589 малки деца са получавали MenQuadfi едновременно с MMR+V (N=189), DTaP-IPV-HB-Hib (N=200) или PCV-13 (N=200).

Най-често съобщаваните нежелани реакции в рамките на 7 дни след ваксинация с единична доза MenQuadfi самостоятелно при малки деца на възраст 12 до 23 месеца са раздразнителност (36,7%) и болезненост на мястото на инжектиране (30,6%), а на възраст на и над 2 години – болка на мястото на инжектиране (38,7%) и миалгия (30,5%). Тези нежелани реакции в повечето случаи са леки или умерени по тежест.

Честотата на нежелани реакции след бустер доза MenQuadfi при юноши и възрастни на възраст най-малко 15 години е сравнима с тази, наблюдавана при юноши и възрастни, които са получили първична доза MenQuadfi.

Честотата на нежелани реакции в рамките на 7 дни след ваксинация при малки деца е сравнима, когато MMR+V са приложени едновременно със или без MenQuadfi, и когато DTaP-IPV-HB-Hib е приложена със или без MenQuadfi. Като цяло, честотата на нежелани реакции е по-висока при малки деца, които са получавали PCV-13, приложена едновременно с MenQuadfi (36,5%), отколкото при малки деца, които са получавали PCV-13 самостоятелно (17,2%).

В едно допълнително клинично проучване при юноши и възрастни на възраст 13-26 години, първоначално ваксинирани с MenQuadfi 3-6 години преди това, е приложена MenQuadfi едновременно с ваксина срещу менигококи от серогрупа В (MenB), Trumenba (N=93) или Bexsero (N=92).

Честотата и интензитетът на системните реакции в рамките на 7 дни след ваксинацията са с тенденция да бъдат по-високи, когато MenQuadfi се прилага едновременно с MenB ваксина, отколкото когато MenQuadfi се прилага самостоятелно. Най-честата активно търсена системна реакция е миалгия, лека по интензитет, която се наблюдава по-често при юноши и възрастни, които са получили ваксина MenQuadfi и MenB едновременно (Trumenba, 65,2%; Bexsero, 63%) в сравнение с тези, които са получили само MenQuadfi (32,8%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции, изброени по-долу, са идентифицирани от клинични проучвания, проведени с MenQuadfi, приложена самостоятелно при участници на възраст 2 години и по-големи. Профилът на безопасност, наблюдаван при малки деца на възраст от 12 до 23 месеца е представен в точката за педиатрична популация.

Нежеланите реакции са изброени според следните категории по честота:

Много чести ($\geq 1/10$);

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Таблично обобщение на нежеланите реакции след приложение на MenQuadfi в клинични изпитвания при участници на възраст 2 години и по-големи

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Лимфаденопатия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Нечести	Замаяност
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Повръщане, гадене
	Редки	Диария, стомашна болка
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Уртикария, пруритус, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия
	Редки	Болка в крайниците
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Неразположение
		Болка на мястото на инжектиране
	Чести	Повишена температура
		На мястото на инжектиране: подуване, зачервяване
	Нечести	Умора
		На мястото на инжектиране: пруритус, затопляне, поява на синини, обрив
Редки	Тръпки, аксиларна болка	

		На мястото на инжектиране: индурация
--	--	--------------------------------------

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на MenQuadfi при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години като цяло е сравним с този при възрастни. Зачервяване и оток на мястото на инжектиране на MenQuadfi се съобщават по-често при деца на възраст от 2 до 9 години (много чести), отколкото в групите в по-напреднала възраст.

Зачервяване и оток на мястото на инжектиране (много чести) на MenQuadfi, повръщане (чести) и диария (чести) се съобщават по-често при малки деца на възраст от 12 до 23 месеца, отколкото в групите в по-напреднала възраст. Следните допълнителни реакции, изброени по-долу в таблица 2, са съобщавани много често или често след прилагане на MenQuadfi при малки деца по време на клинични изпитвания:

Таблица 2: Таблично обобщение на нежеланите реакции след приложение на MenQuadfi в клинични изпитвания при лица на възраст от 12 месеца до 23 месеца

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Загуба на апетит
Психични нарушения	Много чести	Раздразнителност
	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Сънливост
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Повръщане, диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Необичаен плач
		На мястото на инжектиране: болезненост/болка, зачервяване, оток
	Чести	Повишена температура
	Нечести	На мястото на инжектиране: пруритус, индурация, поява на синини, обрив

Популация по-възрастни

Като цяло, при по-възрастните (възраст 56 години и повече) са наблюдавани същите реакции на мястото на инжектиране и системни нежелани реакции в рамките на 7 дни след ваксинация с единична доза MenQuadfi, но с по-ниска честота, в сравнение с по-млади възрастни (18 до 55 години). Изключение прави сърбеж на мястото на инжектиране, който е по-чест при по-възрастни. Тези нежелани реакции в повечето случаи са леки или умерени по тежест.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Предозирането с MenQuadfi е малко вероятно поради опаковката едnodозов флакон. В случай на предозиране се препоръчва мониториране на жизнените функции и симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: менингококови ваксини

АТС код: J07AH08

Механизъм на действие

Антикапсулните менингококови антители предпазват от развитие на менингококово заболяване чрез комплемент – медирана бактерицидна активност.

MenQuadfi индуцира производството на бактерицидни антители срещу капсулните полизахариди на *Neisseria meningitidis* серогрупи А, С, W и Y.

Имуногенност

Имуногенността на единична доза MenQuadfi за първична ваксинация при малки деца (възраст 12-23 месеца), деца и юноши (възраст 2-17 години), възрастни (възраст 18-55 години) и по-възрастни (възраст 56 години и повече) е оценена в шест основни проучвания и в едно допълнително проучване при малки деца (възраст 12-23 месеца). Имуногенността на единична доза MenQuadfi за бустер ваксинация (участници на възраст 15-55 години) е оценена в едно основно проучване. В допълнение персистирането на антителата след първична ваксинация и имуногенността на бустер доза са оценени в три проучвания при деца (възраст 4-5 години), юноши и възрастни (13-26 години) и по-възрастни (≥ 59 години).

Анализите на имуногенността при първична ваксинация са проведени чрез измерване на серумната бактерицидна активност (SBA) с помощта на човешки серум като източник на екзогенен комплемент (hSBA). Данните за заешки комплемент (rSBA) са налични при подгрупи от всички възрасти и обикновено следват тенденциите, наблюдавани при данните за човешки комплемент (hSBA). В допълнение всички участници са били оценени за първична имуногенност, измерена чрез hSBA и rSBA за серогрупа С в проучване MEQ00065 [NCT03890367].

Налични са клинични данни за персистирането на антитяло отговора ≥ 3 години след първична ваксинация с MenQuadfi при деца (възраст 4-5 години), юноши и възрастни (13-26 години) и по-възрастни (≥ 59 години). Налични са също клинични данни от бустер ваксинация с MenQuadfi при тези участници.

Имуногенност при малки деца на възраст от 12 до 23 месеца

Имуногенността при участници на възраст 12 до 23 месеца е оценена в три клинични изпитвания (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371] и MEQ00065 [NCT03890367]).

MET51 е проведено при участници, които не са били ваксинирани с менингококова ваксина или са получавали първична ваксинация с моновалентна конюгатна ваксина срещу менингококи група С през първите години от живота (вж. таблица 3).

Таблица 3: Сравнение на бактерицидните антитяло отговори спрямо ваксина MenQuadfi и MenACWY-TT 30 дни след ваксинация само на участници, които не са ваксинирани с

менингококова ваксина, или комбинирана група участници (неваксинирани + с първична ваксинация с MenC) на възраст 12 до 23 месеца (проучване MET51*)

Крайна точка по серогрупи	Без MenQuadfi (95% CI)	Без MenACWY-TT (95% CI)	MenQuadfi (95% CI) комбинирана (без + със първична ваксинация с MenC)	MenACWY-TT (95% CI) Комбинирана (без + със първична ваксинация с MenC)
A	N=293	N=295	N=490	N=393-394
% ≥1:8 (Серопротекция)**	90,8 (86,9; 93,8)	89,5 (85,4; 92,7)	90,4 (87,4; 92,9)	91,6 (88,4; 94,2)
% Серологичен отговор	76,8 (71,5; 81,5)	72,5 (67,1; 77,6)	76,5 (72,5; 80,2)	77,1 (72,6; 81,2)
hSBA GMT	28,7 (25,2; 32,6)	28,0 (24,4; 32,1)	29,9 (26,9; 33,2)	34,5 (30,5; 39,0)
C	N=293	N=295	N=489	N=393-394
% ≥1:8 (Серопротекция)**	99,3 (97,6; 99,9)	81,4 (76,4; 85,6)	99,2 (97,9; 99,8)	85,5 (81,7; 88,9)
% Серологичен отговор	98,3 (96,1; 99,4)	71,5 (66,0; 76,6)	97,1 (95,2; 98,4)	77,4 (72,9; 81,4)
hSBA GMT	436 (380; 500)	26,4 (22,5; 31,0)	880 (748; 1035)	77,1 (60,7; 98,0)
W	N=293	N=296	N=489	N=393-394
% ≥1:8 (Серопротекция)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84,0 (80,0; 87,5)
% Серологичен отговор	67,6 (61,9; 72,9)	66,6 (60,9; 71,9)	70,8 (66,5; 74,8)	68,4 (63,6; 73,0)
hSBA GMT	22,0 (18,9; 25,5)	16,4 (14,4; 18,6)	24,4 (21,8; 27,5)	17,7 (15,8; 19,8)
Y	N=293	N=296	N=488-490	N=394-395
% ≥1:8 (Серопротекция)**	93,2 (89,7; 95,8)	91,6 (87,8; 94,5)	94,3 (91,8; 96,2)	91,6 (88,5; 94,2)
% Серологичен отговор	81,9 (77,0; 86,1)	79,1 (74,0; 83,5)	84,8 (81,3; 87,9)	78,9 (74,6; 82,9)

Крайна точка по серогрупи	Без MenQuadfi (95% CI)	Без MenACWY-TT (95% CI)	MenQuadfi (95% CI) комбинирана (без + със първична ваксинация с MenC)	MenACWY-TT (95% CI) Комбинирана (без + със първична ваксинация с MenC)
hSBA GMT	38,0 (33,0; 43,9)	32,2 (28,0; 37,0)	41,7 (37,5; 46,5)	31,9 (28,4; 36,0)

* Идентификатор на клиничното изпитване NCT02955797

N: брой участници в набора за анализ по протокол с валидни серологични резултати. Броят на участниците варира в зависимост от времевите точки и серогрупите.

95% CI на единичния процент, изчислен чрез точен биномен метод.

** Изпълнен критерий за неинферниорност

Отговор при участници, ваксинирани преди това с MenC конюгатни ваксини през първата година от живота:

По-голямата част от малките деца (възраст 12 до 23 месеца) с първична ваксинация с моновалентна конюгатна ваксина срещу менингококи група C в проучване MET51 (NCT02955797) са имали hSBA титри $\geq 1:8$ в групата на MenQuadfi (N=198) ($\geq 86,7\%$) и в групата на MenACWY-TT (N=99) ($\geq 85,7\%$) на ден 30 след ваксинацията. Тези малки деца са получавали ваксините MenC-TT или MenC-CRM в ранна детска възраст. Процентите на серопротекция след ваксинация са сравними между MenQuadfi и MenACWY-TT за всички серогрупи, независимо от първоначалния статус на ваксинация.

При участници с първична ваксинация с MenC-CRM, GMTs за серогрупа A са по-ниски в групата на MenQuadfi (n=49), отколкото в групата на MenACWY-TT (n=25) [12,0 (8,23; 17,5) спрямо 42,2 (25,9; 68,8)]. След прилагане на MenQuadfi, процентите на серопротекция (hSBA титри $\geq 1:8$) при участници с ваксинация с MenC-CRM са по-ниски, но все пак сравними за серогрупи A и W в сравнение с тези в групата на MenACWY-TT [A: 68,8% (53,7; 81,3) спрямо 96,0% (79,6; 99,9)]; W: 68,1% (52,9; 80,9) спрямо 79,2% (57,8; 92,9)]. Процентите за серогрупа Y са по-високи, но все пак сравними с тези в групата MenACWY-TT [95,8% (85,7; 99,5) спрямо 80,0% (59,3; 93,2)]. Процентите за серогрупа C са сравними в двете групи [95,7% (85,5; 99,5) спрямо 92,0% (74,0; 99,0)]. Клиничното значение на тези резултати не е известно. Този аспект може да се има предвид при лица с висок риск от инфекция с MenA, които са получили MenC-CRM ваксина през първата година от живота си.

MET57 (NCT03205371) е проведено при малки деца без ваксинация с менингококова ваксина, на възраст 12 до 23 месеца, за да се оцени имуногенността на едновременното приложение на MenQuadfi с педиатрични ваксини (MMR+V, DTaP-IPV-HB-Hib или PCV-13). Като цяло, процентите на hSBA серопротекция след ваксинация при участници, които са получавали MenQuadfi, е висока за всички серогрупи (между 88,9% и 100%). Процентите на серологичен отговор и серопротекция за серогрупа A са сравними, когато MenQuadfi се прилага едновременно с PCV-13 и самостоятелно (56,1%, [95% CI 48,9; 63,2] и 83,7% [95% CI 77,7; 88,6] срещу 71,9% [95% CI 61,8; 80,6] и 90,6% [95% CI 82,9; 95,6]). Наблюдавани са разлики в hSBA GMTs за серогрупа A, когато MenQuadfi се прилага едновременно с PCV-13 (n=196) в сравнение с MenQuadfi, прилагана самостоятелно (n=96) (24,6 [95%CI 20,2; 30,1] и 49,0 [95%CI 36,8; 65,3]). Клиничното значение на тези резултати не е известно, но това наблюдение може да се вземе предвид при лица, изложени на

висок риск от инфекция с MenA, и следователно ваксинациите с MenQuadfi и PCV-13 да се извършат отделно.

Проучване MEQ00065 (NCT03890367) е проведено при малки деца на възраст от 12 до 23 месеца, които не са ваксинирани с менингококова ваксина, за да се оцени имуногенността на серогрупа C, като се използват анализи на hSBA и rSBA след прилагане на единична доза MenQuadfi в сравнение с MenACWY-TT или с MenC-TT.

Доказано е превъзходство на MenQuadfi в сравнение с ваксината MenACWY-TT за hSBA степента на серопротекция и hSBA и rSBA GMTs спрямо менингококова серогрупа C и е демонстрирана неинфериорност за rSBA степента на серопротекция спрямо менингококова серогрупа C.

Демонстрирано е също и превъзходство на MenQuadfi в сравнение с ваксината MenC-TT за rSBA и hSBA GMTs спрямо менингококова серогрупа C и неинфериорност за rSBA и hSBA степента на серопротекция спрямо менингококова серогрупа C (вж. таблица 4).

Таблица 4: Сравнение на hSBA и rSBA бактерицидните антитяло-отговори за серогрупа C спрямо ваксина MenQuadfi, MenACWY-TT и MenC-TT 30 дни след ваксинация на участници, които не са ваксинирани с менингококова ваксина, на възраст от 12 до 23 месеца (проучване MEQ00065*)

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

* Идентификатор на клиничното изпитване NCT03890367

демонстрирано превъзходство на MenQuadfi спрямо MenACWY-TT (hSBA степени на серопротекция)

§ демонстрирана неинфериорност за MenQuadfi спрямо MenC-TT (hSBA степени на серопротекция)

§ демонстрирано превъзходство на MenQuadfi спрямо MenACWY-TT и MenC-TT (hSBA GMTs)

¶ демонстрирана неинфериорност за MenQuadfi спрямо MenACWY-TT и MenC-TT (rSBA степени на серопротекция)

¥ демонстрирано превъзходство на MenQuadfi спрямо MenACWY-TT и MenC-TT (rSBA GMTs)

N: брой участници в групата за анализ по протокол с валидни серологични резултати.

95% CI на единичния процент, изчислен чрез точен биномен метод.

Имуногенност при деца на възраст 2 до 9 години

Имуногенността при участници на възраст от 2 до 9 години е оценена в проучване MET35 (NCT03077438) (стратифицирано по възраст от 2 до 5 и от 6 до 9 години), като са сравнявани серологичните отговори след приложение на MenQuadfi или MenACWY-CRM.

Като цяло, при участници на възраст от 2 до 9 години, неинфериорността на имунния отговор, базирана на hSBA серологичен отговор е демонстрирана за MenQuadfi в сравнение с MenACWY-CRM за всичките четири серогрупи.

Таблица 5: Сравнение на бактерицидните антитяло отговори спрямо MenQuadfi и MenACWY-CRM 30 дни след ваксинация при участници, които не са ваксинирани с менингококова ваксина, на възраст от 2 до 5 години и 6 до 9 години (проучване MET35*)

	2-5 години		6-9 години	
Крайна точка по серогрупи	MenQuadfi (95% CI)	MenACWY-CRM (95% CI)	MenQuadfi (95% CI)	MenACWY-CRM (95% CI)
A	N=227-228	N=221	N=228	N=237
% ≥1:8 (Серопротекция)	84,6 (79,3; 89,1)	76,5 (70,3; 81,9)	88,2 (83,2; 92,0)	81,9 (76,3; 86,5)
% Серологичен отговор	52,4 (45,7; 59,1)	44,8 (38,1; 51,6)	58,3 (51,6; 64,8)	50,6 (44,1; 57,2)
hSBA GMT	21,6 (18,2; 25,5)	18,9 (15,5; 23,0)	28,4 (23,9; 33,8)	26,8 (22,0; 32,6)
C	N=229	N=222-223	N=229	N=236
% ≥1:8 (Серопротекция)	97,4 (94,4; 99,0)	64,6 (57,9; 70,8)	98,3 (95,6; 99,5)	69,5 (63,2; 75,3)
% Серологичен отговор	94,3 (90,5; 96,9)	43,2 (36,6; 50,0)	96,1 (92,7; 98,2)	52,1 (45,5; 58,6)
hSBA GMT	208 (175; 246)	11,9 (9,79; 14,6)	272 (224; 330)	23,7 (18,2; 31,0)
W	N=229	N=222	N=229	N=237
% ≥1:8 (Серопротекция)	90,8 (86,3; 94,2)	80,6 (74,8; 85,6)	98,7 (96,2; 99,7)	91,6 (87,3; 94,8)
% Серологичен отговор	73,8 (67,6; 79,4)	61,3 (54,5; 67,7)	83,8 (78,4; 88,4)	66,7 (60,3; 72,6)
hSBA GMT	28,8 (24,6; 33,7)	20,1 (16,7; 24,2)	48,9 (42,5; 56,3)	33,6 (28,2; 40,1)
Y	N=229	N=222	N=229	N=237
% ≥1:8 (Серопротекция)	97,8 (95,0; 99,3)	86,9 (81,8; 91,1)	99,1 (96,9; 99,9)	94,5 (90,8; 97,0)
% Серологичен отговор	88,2 (83,3; 92,1)	77,0 (70,9; 82,4)	94,8 (91,0; 97,3)	81,4 (75,9; 86,2)
hSBA GMT	49,8 (43,0; 57,6)	36,1 (29,2; 44,7)	95,1 (80,2; 113)	51,8 (42,5; 63,2)

* Идентификатор на клиничното изпитване NCT03077438

N: брой участници в набора за анализ по протокол с валидни серологични резултати. Броят на участниците варира в зависимост от времевите точки и серогрупа.

95% CI на единичния процент, изчислен чрез точен биномен метод.

Имуногенност при деца и юноши на възраст от 10 до 17 години

Имуногенността при участници на възраст от 10 до 17 години е оценена в две проучвания,

сравняващи серологичните отговори след приложение на MenQuadfi, в сравнение с MenACWY-CRM (MET50 [NCT02199691]) или MenACWY-DT (MET43 [NCT02842853]).

MET50 е проведено при участници без ваксинация с менингококова ваксина, като серологичният отговор е оценяван след самостоятелно приложение на MenQuadfi, самостоятелно приложение на MenACWY-CRM, едновременно приложение на MenQuadfi с Tdap и HPV, или само с HPV.

Таблица 6: Сравнение на бактерицидните антитяло отговори спрямо MenQuadfi и MenACWY-CRM 30 дни след ваксинация при участници, които не са ваксинирани с менингококова ваксина, на възраст от 10 до 17 години (проучване MET50*)

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

* Идентификатор на клиничното изпитване NCT02199691

N: брой участници в набора за анализ по протокол с валидни серологични резултати.

95% CI на единичния процент, изчислен чрез точен биномен метод.

** hSBA титри след ваксинация $\geq 1:8$ за участници с hSBA титри преди ваксинация $< 1:8$ или най-малко 4-кратно повишаване на

hSBA титрите преди спрямо след ваксинация за участници с hSBA титри преди ваксинация $\geq 1:8$

Изпълнен критерий за неинфектираност.

Проучването MET43 е проведено за оценка на имуногенността на MenQuadfi в сравнение с MenACWY-DT при деца, юноши и възрастни (на възраст 10 до 55 години).

Таблица 7: Сравнение на бактерицидните антитяло отговори спрямо MenQuadfi и MenACWY-DT 30 дни след ваксинация при участници, които не са ваксинирани с менингококова ваксина, на възраст от 10 до 17 години (проучване MET43*)

Крайна точка по серогрупи	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
А	N=1 097		N=300	
% ≥1:8 (Серопротекция)	96,2	(94,9; 97,2)	89,0	(84,9; 92,3)
% Серологичен отговор**	74,0	(71,3; 76,6)	55,3	(49,5; 61,0)
hSBA GMT	78	(71,4; 85,2)	44,2	(36,4; 53,7)
С	N=1 097-1 098		N=300	
% ≥1:8 (Серопротекция)	98,5	(97,5; 99,1)	74,7	(69,3; 79,5)
% Серологичен отговор**	95,6	(94,2; 96,8)	53,3	(47,5; 59,1)
hSBA GMT	504	(456; 558)	44,1	(33,7; 57,8)
W	N=1 097		N=300	
% ≥1:8 (Серопротекция)	98,3	(97,3; 99,0)	93,7	(90,3; 96,1)
% Серологичен отговор**	84,5	(82,2; 86,6)	72,0	(66,6; 77,0)
hSBA GMT	97,2	(88,3; 107)	59,2	(49,1; 71,3)
Y	N=1 097		N=300	
% ≥1:8 (Серопротекция)	99,1	(98,3; 99,6)	94,3	(91,1; 96,7)
% Серологичен отговор**	95,6	(94,2; 96,8)	85,7	(81,2; 89,4)
hSBA GMT	208	(189; 228)	80,3	(65,6; 98,2)

* Идентификатор на клиничното изпитване NCT02842853

N: брой участници в набора за анализ по протокол с валидни серологични резултати. Броят на участниците варира в зависимост от времевите точки и серогрупата.

95% CI на единичния процент, изчислен чрез точен биномен метод.

** Изпълнен критерий за неинфекциозност.

Имуногенност при възрастни на възраст от 18 до 55 години

Имуногенността при участници на възраст от 18 до 55 години е оценена в проучване MET43 (NCT02842853), сравняващо MenQuadfi с MenACWY-DT.

Таблица 8: Сравнение на бактерицидните антитяло отговори спрямо MenQuadfi и MenACWY-DT 30 дни след ваксинация при участници, които не са ваксинирани с менингококова ваксина, на възраст от 18 до 55 години (проучване MET43*)

Крайна точка по серогрупи	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
А	N=1 406-1 408		N=293	
% ≥1:8 (Серопротекция)	93,5	(92,1; 94,8)	88,1	(83,8; 91,5)
% Серологичен отговор**	73,5	(71,2; 75,8)	53,9	(48,0; 59,7)
hSBA GMT	106	(97,2; 117)	52,3	(42,8; 63,9)
С	N=1 406-1 408		N=293	

Крайна точка по серогрупи	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
	% ≥1:8 (Серопротекция)	93,5	(92,0; 94,7)	77,8
% Серологичен отговор**	83,4	(81,4; 85,3)	42,3	(36,6; 48,2)
hSBA GMT	234	(210; 261)	37,5	(29,0; 48,5)
W	N=1 408-1 410		N=293	
% ≥1:8 (Серопротекция)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)
% Серологичен отговор**	77,0	(74,7; 79,2)	50,2	(44,3; 56,0)
hSBA GMT	75,6	(68,7; 83,2)	33,2	(26,3; 42,0)
Y	N=1 408-1 410		N=293	
% ≥1:8 (Серопротекция)	98,6	(97,8; 99,1)	81,2	(76,3; 85,5)
% Серологичен отговор**	88,1	(86,3; 89,8)	60,8	(54,9; 66,4)
hSBA GMT	219	(200; 239)	54,6	(42,3; 70,5)

* Идентификатор на клиничното изпитване NCT02842853

N: брой участници в набора за анализ по протокол с валидни серологични резултати. Броят на участниците варира в зависимост от времевите точки и серогрупата.

95% CI на единичния процент, изчислен чрез точен биномен метод.

** Изпълнен критерий за неинфекциозност.

Имуногенност при възрастни на възраст на и над 56 години

Имуногенността при възрастни ≥ 56 години (средна възраст 67,1 години, граници 56,0-97,2 години) е оценена в проучване MET49 (NCT02842866), сравняващо имуногенността на MenQuadfi спрямо MenACWY полизахаридна ваксина.

Таблица 9: Сравнение на бактерицидните антители спрямо MenQuadfi и MenACWY полизахаридна ваксина при участници, които не са ваксинирани с менингококова ваксина, на възраст на и над 56 години 30 дни след ваксинация (проучване MET49*)

Крайна точка по серогрупи	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY полизахаридна (95% CI)	
	A	N=433		N=431
% ≥1:8 (Серопротекция)	89,4	(86,1; 92,1)	84,2	(80,4; 87,5)
% Серологичен отговор**	58,2	(53,4; 62,9)	42,5	(37,7; 47,3)
hSBA GMT	55,1	(46,8; 65,0)	31,4	(26,9; 36,7)
C	N=433		N=431	
% ≥1:8 (Серопротекция)	90,1	(86,9; 92,7)	71,0	(66,5; 75,2)
% Серологичен отговор**	77,1	(72,9; 81,0)	49,7	(44,8; 54,5)
hSBA GMT	101	(83,8; 123)	24,7	(20,7; 29,5)

Крайна точка по серогрупи	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY полизахаридна (95% CI)	
W	N=433		N=431	
% $\geq 1:8$ (Серопротекция)	77,4	(73,1; 81,2)	63,1	(58,4; 67,7)
% Серологичен отговор**	62,6	(57,8; 67,2)	44,8	(40,0; 49,6)
hSBA GMT	28,1	(23,7; 33,3)	15,5	(13,0; 18,4)
Y	N=433		N=431	
% $\geq 1:8$ (Серопротекция)	91,7	(88,7; 94,1)	67,7	(63,1; 72,1)
% Серологичен отговор**	74,4	(70,0; 78,4)	43,4	(38,7; 48,2)
hSBA GMT	69,1	(58,7; 81,4)	21,0	(17,4; 25,3)

* Идентификатор на клиничното изпитване NCT02842866

N: брой участници в набора за анализ по протокол с валидни серологични резултати.

95% CI на единичния процент, изчислен чрез точен биномен метод.

** Изпълнен критерий за неинфекциозност.

Персистиране на имунния отговор и отговор на бустер дозата MenQuadfi

Персистиране на антитела след първична ваксинация и имуногенността на бустер доза MenQuadfi е оценена в три проучвания при деца (4-5 години), юноши и възрастни (13-26 години) и по-възрастни (≥ 59 години).

Персистиране на имунния отговор и отговор на бустер MenQuadfi при деца на възраст от 4 до 5 години

MET62 (NCT03476135) оценява персистирането на антияло-отговора след дозата за първична ваксинация, имуногенността и безопасността на бустер доза MenQuadfi при деца на възраст 4 до 5 години. Тези деца са получили първична ваксинация с единична доза MenQuadfi или MenACWY-TT 3 години по-рано като част от фаза II проучването MET54, когато са били на възраст 12 до 23 месеца. Персистирането на антияло-отговора преди бустер доза MenQuadfi и имунният отговор след бустер дозата са оценени според вида на ваксината (MenQuadfi или MenACWY-TT), която децата са получили преди 3 години (вж. Таблица 10).

За всички серогрупи hSBA GMTs са по-високи на ден 30 след дозата за първична ваксинация, отколкото на ден 0 преди бустер дозата MenQuadfi или MenACWY-TT. GMT преди бустер дозата са по-високи, отколкото преди дозата за първична ваксинация, което показва продължително персистиране на имунния отговор.

Процентите на серопротекция след бустер дозата са почти 100% за всички серогрупи при деца, първоначално ваксинирани с MenQuadfi.

Таблица 10: Сравнение на бактерицидния антияло-отговор 30 дни след бустер ваксинация и персистирането му при деца (на възраст 4 до 5 години), получили първична ваксинация с MenQuadfi или MenACWY-TT преди 3 години в проучване MET54* – (проучване MET62)**

Крайна точка по серогрупи	MenQuadfi бустер при MenQuadfi първична ваксинация (95% CI)			MenQuadfi бустер при MenACWY-TT първична ваксинация (95% CI)			MenQuadfi бустер при MenQuadfi първична ваксинация + MenACWY-TT първична ваксинация (95% CI)		
	Персистиране [#] N=42		Бустер ^S N=40	Персистиране [#] N=49		Бустер ^S N=44	Персистиране [#] N=91		Бустер ^S N=84
	Ден 30 след първичната доза	Ден 0-преди бустер дозата		Ден 30 след първичната доза	Ден 0-преди бустер дозата		Ден 30 след първичната доза	Ден 0-преди бустер дозата	
A									
% ≥1:8 (Серопротекция)	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)
% Серологичен отговор	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	95,5 (84,5; 99,4)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA GMT	83,3 (63,9; 109)	11,9 (8,11; 17,4)	763 (521; 1117)	49,6 (32,1; 76,7)	14,7 (10,7; 20,2)	659 (427; 1017)	63,0 (48,3; 82,2)	13,3 (10,5; 17,0)	706 (531; 940)
C									
% ≥1:8 (Серопротекция)	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)
% Серологичен отговор	-	-	95,0 (83,1; 99,4)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA GMT	594 (445; 793)	103 (71,7; 149)	5894 (4325; 8031)	29,4 (20,1; 43,1)	11,6 (7,28; 18,3)	1592 (1165; 2174)	118 (79,3; 175)	31,8 (21,9; 46,1)	2969 (2293; 3844)
W									
% ≥1:8 (Серопротекция)	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)
% Серологичен отговор	-	-	97,5 (86,8; 99,9)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	98,8 (93,5; 100)
hSBA GMT	71,8 (53,3; 96,7)	50,0 (35,9; 69,5)	2656 (1601; 4406)	40,1 (30,6; 52,6)	21,2 (14,6; 30,9)	3444 (2387; 4970)	52,5 (42,7; 64,5)	31,5 (24,2; 41,0)	3043 (2248; 4120)
Y									
% ≥1:8 (Серопротекция)	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)
% Серологичен отговор	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	100 (95,7; 100)
hSBA GMT	105 (73,9; 149)	32,5 (24,8; 42,7)	2013 (1451; 2792)	75,8 (54,2; 106)	18,2 (13,8; 24,0)	2806 (2066; 3813)	88,1 (69,3; 112)	23,8 (19,4; 29,1)	2396 (1919; 2991)

* Идентификатор на клиничното изпитване MET54 – NCT03205358. Проучването е проведено при малки деца на възраст 12-23 месеца.

** Идентификатор на клиничното изпитване MET62 – NCT03476135

\$ N изчислено с помощта на анализиранията група по протокол (PPAS) с валидни серологични резултати; бустер доза = D30 MET62.

N изчислено с помощта на цялата анализирана група за персистиране (FASP) с валидни серологични резултати; след дозата за първична ваксинация = ден 30 MET54, преди бустер доза = ден 0 MET62.

Серологичен ваксинален отговор: титърът е <1:8 на изходно ниво с постваксинален титър ≥1:16, или титърът е ≥1:8 на изходно ниво с ≥4-кратно повишаване след ваксинацията.

95% CI на единичния процент, изчислен чрез точен биномен метод.

Персистиране на имунния отговор и отговор на бустер дозата MenQuadfi при юноши и възрастни на възраст 13 до 26 години

MET59 (NCT04084769) оценява персистирането на антитяло-отговора на дозата за първична ваксинация, имуногенността и безопасността на бустер доза MenQuadfi при юноши и възрастни на възраст от 13 до 26 години, които са получили единична доза MenQuadfi в проучване MET50 или MET43 или MenACWY-CRM в проучването MET50 или извън изпитанията на Sanofi Pasteur 3-6 години преди това. Персистирането на антителата преди бустер дозата MenQuadfi и бустерният имунен отговор са оценени според ваксината (MenQuadfi или MenACWY-CRM), която лицата са получили преди 3-6 години (вижте Таблица 11).

При всички серогрупи hSBA GMTs са по-високи на ден 30 след дозата за първична ваксинация, отколкото на ден 0 преди бустер дозата при лицата с първична ваксинация с MenQuadfi и MenACWY-CRM. GMTs преди бустер доза са по-високи отколкото при дозата за първична ваксинация, което е показателно за дългосрочно персистиране на имунния отговор.

След бустер доза нивата на серопротекция са били почти 100% за всички серогрупи при юноши и възрастни, първоначално ваксинирани с MenQuadfi.

Таблица 11: Сравнение на бактерицидните антитяло-отговори 6 и 30 дни след бустер ваксинация и персистиране при юноши и възрастни (13 до 26 години), получили първична ваксинация с MenQuadfi или MenACWY-CRM 3-6 години преди това в проучване MET50*, MET43 или проучвания извън Sanofi Pasteur – (проучване MET59***)**

Крайна точка по серогрупи	MenQuadfi бустер при MenQuadfi първична ваксинация (95% CI)				MenQuadfi бустер при MenACWY-CRM първична ваксинация (95% CI)			
	Персистиране [^]		Бустер [§]		Персистиране [^]		Бустер [§]	
	Ден 30 след първичната доза N=376	Ден 0 преди бустер дозата N=379-380	Ден 06 след бустер дозата N=46	Ден 30 след бустер дозата N=174	Ден 30 след първичната доза N=132-133	Ден 0 преди бустер дозата N=140	Ден 06 след бустер дозата N=45	Ден 30 след бустер дозата N=176
A								
% ≥1:8 (Серопротекция)	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)
% Серологичен отговор	-	-	82,6 (68,6; 92,2)	94,8 (90,4; 97,6)	-	-	77,8 (62,9; 88,8)	93,2 (88,4; 96,4)
hSBA GMT	45,2 (39,9; 51,1)	12,5 (11,1; 14,1)	289 (133; 625)	502 (388; 649)	32,8 (25,0; 43,1)	11,6 (9,41; 14,3)	161 (93,0; 280)	399 (318; 502)
C								
% ≥1:8 (Серопротекция)	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)
% Серологичен отговор	-	-	89,1 (76,4; 96,4)	97,1 (93,4; 99,1)	-	-	93,3 (81,7; 98,6)	98,9 (96,0; 99,9)

hSBA GMT	417 (348; 500)	37,5 (31,6; 44,5)	3799 (2504; 5763)	3708 (3146; 4369)	49,7 (32,4; 76,4)	11,0 (8,09; 14,9)	919 (500; 1690)	2533 (2076; 3091)
W								
% ≥1:8 (Серопротекция)	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)
% Серологичен отговор	-	-	97,8 (88,5; 99,9)	97,7 (94,2; 99,4)	-	-	88,9 (75,9; 96,3)	98,9 (96,0; 99,9)
hSBA GMT	82,7 (73,6; 92,9)	28,8 (25,1; 33,0)	1928 (1187; 3131)	2290 (1934; 2711)	45,1 (34,3; 59,4)	14,9 (11,9; 18,6)	708 (463; 1082)	2574 (2178; 3041)
Y								
% ≥1:8 (Серопротекция)	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)
% Серологичен отговор	-	-	95,7 (85,2; 99,5)	98,9 (95,9; 99,9)	-	-	91,1 (78,8; 97,5)	100 (97,9; 100)
hSBA GMT	91,0 (78,6; 105)	21,8 (18,8; 25,1)	1658 (973; 2826)	2308 (1925; 2767)	36,1 (27,2; 47,8)	8,49 (6,50; 11,1)	800 (467; 1371)	3036 (2547; 3620)

*MET50 – Проучването е проведено при юноши (на възраст 10-17 години).

**MET43 – Проучването е проведено при деца, юноши и възрастни (на възраст 10-55 години)

***MET59 – NCT04084769

\$ N изчислено с помощта анализирания група по протокол (PPAS 1 и 2) с валидни серологични резултати; постбустер доза = ден 30 от MET62.

N изчислено с помощта на цялата анализирана група за персистиране (FASP) с валидни серологични резултати. Броят на участниците варира в зависимост от времевите точки и серогрупата; след първична доза = ден 30 MET50 или MET43, доза преди бустер = ден 0 MET59.

Серологичен ваксинален отговор: титърът е <1:8 на изходно ниво с постваксинален титър ≥1:16, или титърът е ≥1:8 на изходно ниво с ≥4-кратно повишаване след ваксинацията.

95% CI на единичния процент, изчислен чрез точен биномен метод.

Персистиране на имунния отговор и отговор на бустер дозата MenQuadfi при възрастни на 59 и повече години

MEQ00066 (NCT04142242) оценява персистирането на антияло-отговора след дозата за първична ваксинация, имуногенността и безопасността на бустер доза MenQuadfi при възрастни на възраст ≥ 59 години, които са получили първична ваксинация с MenQuadfi или MenACWY-PS ≥ 3 години преди това, в проучване MET49 или MET44.

3 годишно персистиране

Персистиране на антияло-отговора преди бустер доза MenQuadfi и бустерният имунен отговор са оценени според ваксината (MenQuadfi или MenACWY-PS), която лицата са получили преди 3 години в MET49 (Таблица 12).

За всички серогрупи hSBA GMT са по-високи на ден 30 след дозата за първична ваксинация, отколкото на ден 0 преди бустер дозата, както за възрастни, първоначално ваксинирани с MenQuadfi, така и за възрастни, получили първична ваксинация с MenACWY-PS. В допълнение, и за двете групи с първична ваксинация GMTs преди бустер дозата са по-високи от първоначалната доза за серогрупи C, W и Y (показателно за дългосрочно персистиране на имунния отговор за тези серогрупи) и сравними за серогрупа A.

Таблица 12: Сравнение на бактерицидните антители-отговори 6 и 30 дни след бустер ваксинация и персистиране при възрастни (≥ 59 години), първично ваксинирани с MenQuadfi или MenACWY-PS 3 години преди това в проучване MET49* – (проучване MEQ00066#)

Крайна точка по серогрупи	MenQuadfi бустер при MenQuadfi първична ваксинация (95% CI)				MenQuadfi бустер при MenACWY-PS първична ваксинация (95% CI)			
	Персистиране [^]		Бустер [§]		Персистиране [^]		Бустер [§]	
	Ден 30 след първичната доза N=212	Ден 0 преди бустер дозата N=214	Ден 06 след бустер дозата N=58	Ден 30 след бустер дозата N=145	Ден 30 след първичната доза N=168	Ден 0 след бустер дозата N=169	Ден 06 след бустер дозата N=62	Ден 30 след бустер дозата N=129-130
A								
% $\geq 1:8$ (Серопротекция)	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)
% Серологичен отговор	-	-	36,2 (24,0; 49,9)	79,3 (71,8; 85,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	60,8 (51,8; 69,2)
hSBA GMT	48,9 (39,0; 61,5)	12,2 (10,2; 14,6)	43,7 (26,5; 71,9)	162 (121; 216)	37,7 (29,3; 48,7)	11,6 (9,53; 14,1)	13,1 (9,60; 17,8)	56,6 (41,5; 77,2)
C								
% $\geq 1:8$ (Серопротекция)	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)
% Серологичен отговор	-	-	77,6 (64,7; 87,5)	93,1 (87,7; 96,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	55,0 (46,0; 63,8)
hSBA GMT	84,8 (64,0; 112)	17,7 (14,3; 21,9)	206 (126; 339)	638 (496; 820)	26,7 (19,8; 36,0)	8,47 (6,76; 10,6)	11,1 (7,17; 17,1)	56,0 (39,7; 78,9)
W								
% $\geq 1:8$ (Серопротекция)	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)
% Серологичен отговор	-	-	70,7 (57,3; 81,9)	90,3 (84,3; 94,6)	-	-	6,5 (1,8; 15,7)	49,2 (40,4; 58,1)
hSBA GMT	28,0 (22,2; 35,3)	14,2 (11,6; 17,4)	118 (64,0; 216)	419 (317; 553)	14,7 (11,0; 19,8)	6,54 (5,28; 8,11)	9,89 (6,45; 15,2)	31,0 (22,6; 42,6)
Y								
% $\geq 1:8$ (Серопротекция)	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)
% Серологичен отговор	-	-	72,4 (59,1; 83,3)	92,4 (86,8; 96,2)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	49,2 (40,4; 58,1)

hSBA GMT	65,3 (51,8; 82,2)	15,3 (12,3; 19,1)	151 (83,4; 274)	566 (433; 740)	19,6 (14,4; 26,7)	7,49 (5,72; 9,82)	11,1 (6,31; 19,4)	40,5 (29,0; 56,4)
----------	-------------------------	-------------------------	-----------------------	----------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

* Идентификатор на клинично изпитване: NCT02842866

Идентификатор на клинично изпитване: NCT04142242

^N изчислено с помощта на цялата анализирана група за персистиране (FAS3) с валидни серологични резултати; След първична доза = ден 30 за MET49, доза преди бустер = ден 0 за MEQ00066

§N изчислено с помощта на анализаната група по протокол 2 и 1 (PPAS2 и PPAS1) с валидни серологични резултати. Броят на участниците варира в зависимост от времевите точки и серогрупата; След бустер доза = ден 06 или ден 30 за MEQ00066

Серологичен ваксинален отговор: титърът е <1:8 на изходно ниво с постваксинален титър ≥ 1:16 или титърът е ≥ 1:8 на изходно ниво с ≥ 4-кратно повишаване след ваксинацията.

95% CI на единичния процент, изчислен чрез точен биномен метод.

6-7 годишно персистиране

Персистирането на антияло-отговора е оценено според ваксината (MenQuadfi или MenACWY-PS), която лицата са получили преди 6-7 години в проучване MET44 (Таблица 13).

За всички серогрупи hSBA GMT са по-високи на ден 30 след дозата за първична ваксинация, отколкото на ден 0 предварителна бустер доза за възрастни, първоначално ваксинирани с MenQuadfi. GMT преди бустер дозата са били по-високи от дозата за първична ваксинация за серогрупи C, W и Y при възрастни, получили първична ваксинация с MenQuadfi, което е показателно за дългосрочно персистиране на имунния отговор за тези серогрупи и сравнимо за серогрупа A.

Таблица 13: Сравнение на бактерицидния антияло-отговор при възрастни (≥ 59 години), получили първична ваксинация с MenQuadfi или MenACWY-PS 6-7 години преди това в MET44[^] – (проучване MEQ00066#)

Крайна точка по серогрупи	6-7 годишно персистиране [^]			
	MenQuadfi първична ваксинация (95% CI)		MenACWY-PS първична ваксинация (95% CI)	
	Ден 30 след първичната доза ^s N=58	Ден 0 преди бустер дозата [#] N=59	Ден 30 след първичната доза ^s N=26	Ден 0 преди бустер дозата [#] N=26
A				
% ≥1:8 (Серопротекция)	91,4 (81,0; 97,1)	55,9 (42,4; 68,8)	76,9 (56,4; 91,0)	50,0 (29,9; 70,1)
GMT	48,0 (30,6; 75,4)	9,00 (6,44; 12,6)	27,3 (13,8; 54)	9,64 (5,18; 17,9)
C				
% ≥1:8 (Серопротекция)	74,1 (61,0; 84,7)	59,3 (45,7; 71,9)	76,9 (56,4; 91,0)	42,3 (23,4; 63,1)
GMT	52,2 (27,4; 99,7)	11,9 (7,67; 18,5)	23,9 (11,9; 48,1)	7,58 (4,11; 14,0)
W				
% ≥1:8 (Серопротекция)	75,9 (62,8; 86,1)	66,1 (52,6; 77,9)	73,1 (52,2; 88,4)	38,5 (20,2; 59,4)
GMT	31,2 (18,8; 52,0)	11,9 (7,97; 17,8)	18,8 (10,1; 34,9)	4,95 (3,39; 7,22)
Y				
% ≥1:8 (Серопротекция)	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)

[^] Идентификатор на клинично изпитване: NCT01732627

Идентификатор на клинично изпитване: NCT04142242

N: брой лица в пълния набор от анализи за персистиране (FAS3) с валидни серологични резултати.

\$ след дозата за първична ваксинация = ден 30 на MET44

Преди бустер доза = ден 0 на MEQ00066

95% CI от единичния процент, изчислена от точния биномен метод.

Отговор на бустер отговор при юноши и възрастни на възраст най-малко 15 години, имунизирани с други ваксини MenACWY

Проучване MET56 (NCT02752906) сравнява имуногенността на бустер доза MenQuadfi с бустер доза MenACWY-DT при лица на възраст най-малко 15 години. Тези лица са ваксинирани с четиривалентна менингококова конюгатна ваксина (MenACWY-CRM (11,3%) или MenACWY-DT (86,3%)) 4 до 10 години по-рано.

На изходно ниво, hSBA серопротекцията и GMT са сходни за серогрупите A, C, W и Y.

Таблица 14: Сравнение на бактерицидните антитяло отговори спрямо MenQuadfi и MenACWY-DT 30 дни след бустер ваксинация при лица на възраст най-малко 15 години, имунизирани с MenACWY-CRM или MenACWY-DT 4 до 10 години по-рано (проучване MET56*)

Крайна точка по серогрупи	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
A	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Серопротекция)	100,0	(99,0; 100,0)	99,0	(97,4; 99,7)
% Серологичен отговор**	92,2	(89,0; 94,7)	87,1	(83,4; 90,3)
hSBA GMT	497	(436; 568)	296	(256; 343)
C	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Серопротекция)	99,5	(98,1; 99,9)	99,0	(97,4; 99,7)
% Серологичен отговор**	97,1	(94,9; 98,6)	91,8	(88,6; 94,3)
hSBA GMT	2,618	(2,227; 3,078)	599	(504; 711)
W	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Серопротекция)	100,0	(99,0; 100,0)	99,7	(98,6; 100,0)
% Серологичен отговор**	98,2	(96,3; 99,3)	90,7	(87,4; 93,4)
hSBA GMT	1,747	(1,508; 2,025)	723	(614; 853)
Y	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Серопротекция)	99,7	(98,6; 100,0)	99,5	(98,2; 99,9)
% Серологичен отговор**	97,4	(95,3; 98,7)	95,6	(93,1; 97,4)
hSBA GMT	2,070	(1,807; 2,371)	811	(699; 941)

* Идентификатор на клиничното изпитване NCT02752906

N: брой лица в набора за анализ по протокол с валидни серологични резултати.

95% CI на единичния процент, изчислен чрез точен биномен метод.

** Изпълнен критерий за неинфериорност.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MenQuadfi в една или повече подгрупи на педиатричната популация на възраст под 12 месеца (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Не са провеждани фармакокинетични проучвания.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучване за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при женски зайци.

MenQuadfi, приложена на женски зайци в пълната доза при хора, не показва ефекти върху чифтосването, фертилитета при женските, няма тератогенен потенциал и няма ефект върху пре-или постнаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев ацетат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
Да не се замразява.

Данните за стабилност показват, че компонентите на ваксината са стабилни при температури до 25°C в продължение на 72 часа. В края на този период MenQuadfi трябва да се използва или изхвърли. Тези данни са предназначени да насочват медицинските специалисти само в случай на временна промяна на температурата.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Разтвор във флакон (боросиликатно прозрачно стъкло тип I) с хлоробутилова запушалка с размер 13 mm и отчупващо се капаче.

Опаковка от 1, 5 или 10 еднодозови (0,5 ml) флакона.

Опаковка от 1 еднодозов (0,5 ml) флакон, опакован заедно с 1 празна спринцовка луер лок за еднократна употреба (поликарбонат) с глава на буталото (синтетичен еластомер) и 2 отделни игли (неръждаема стомана) с предпазител на иглата (полипропилен).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ваксината трябва да се провери визуално за наличие на частици и/или промяна във външния вид (или промяна в цвета) преди приложение. Ако се наблюдава такова, ваксината трябва да се изхвърли.

Приготвяне

Опаковка от 1, 5 или 10 еднодозови (0,5 ml) флакона

Махнете отчупващото се капаче на флакона и използвайте подходяща спринцовка и игла, изтеглете 0,5 ml разтвор от флакона, като се уверите, че няма въздушни мехурчета преди инжектиране.

Опаковка от 1 еднодозов (0,5 ml) флакон, опакован заедно с 1 празна спринцовка за еднократна употреба и 2 игли

Специални указания за спринцовката луер лок:

За да прикрепите иглата към спринцовката, леко завъртете иглата по посока на часовниковата стрелка в спринцовката, докато се усети леко съпротивление. Преди инжектиране, отстранете отчупващото се капаче на флакона и изтеглете 0,5 ml разтвор от флакона, като се уверите, че няма въздушни мехурчета. За прилагане на ваксината трябва да се използва нова игла.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 ноември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Sanofi Pasteur Inc.
One Discovery Drive
Swiftwater PA 18370
Съединени щати

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
Франция

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MenQuadfi, инжекционен разтвор
Конюгатна ваксина срещу менингококи от група А, С, W и Y
MenACWY

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка доза (0,5 ml) съдържа 10 микрограма полизахарид от всяка група *Neisseria meningitidis*: А, С, W и Y (конюгиран с 55 микрограма тетаничен токсид като протеинов носител).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хлорид, натриев ацетат, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 еднодозов флакон (0,5 ml)
5 еднодозови флакона (0,5 ml)
1 еднодозов флакон (0,5 ml) + 1 спринцовка + 2 игли
10 еднодозови флакона (0,5 ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интрамускулно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1483/001 - 1 еднодозов флакон
EU/1/20/1483/002 - 5 еднодозови флакона
EU/1/20/1483/003 - 1 еднодозов флакон + 1 празна спринцовка за еднократна употреба + 2 игли
EU/1/20/1483/004 - 10 еднодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

MenQuadfi инжекционен разтвор
Мен А, С, W, Y конюгат
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 доза (0,5 ml)

6. ДРУГО

Sanofi Pasteur

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

MenQuadfi, инжекционен разтвор

Конюгатна ваксина срещу менингококи от група А, С, W и Y
(Meningococcal group A, C, W and Y conjugate vaccine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да приемате тази ваксина, тъй като тя съдържа важна информация за Вас или Вашето дете.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Тази ваксина е предписана лично на Вас или Вашето дете. Не я преотстъпвайте на други хора.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MenQuadfi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да се приложи MenQuadfi на Вас или Вашето дете
3. Как се прилага MenQuadfi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MenQuadfi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява MenQuadfi и за какво се използва

MenQuadfi (MenACWY) е ваксина, която може да се прилага на деца от 1-годишна възраст, юноши и възрастни.

MenQuadfi помага за защита срещу инфекции, причинени от вид бактерии (микроби), наречени “*Neisseria meningitidis*”, по-специално от тип А, С, W и Y.

Бактериите *Neisseria meningitidis* (наречани още менингококи) могат да се предават от човек на човек и могат да причинят сериозни и понякога животозастрашаващи инфекции като:

- Менингит – възпаление на тъканите, които обвиват главния мозък и гръбначния мозък;
- Септицемия – инфекция на кръвта.

И двете инфекции могат да доведат до сериозни усложнения с дълготрайни ефекти или евентуално смърт.

MenQuadfi трябва да се използва в съответствие с официалните национални препоръки.

Как действа ваксината

MenQuadfi действа като стимулира естествената защита на ваксинираното лице (имунна система), за да произведе защитни антитела срещу бактериите.

MenQuadfi помага само за защита срещу заболявания, причинени от *Neisseria meningitidis* типове А, С, W и Y.

- Не предпазва от инфекции, причинени от други видове *Neisseria meningitidis*.
- Не предпазва от менингит или септицемия, причинени от други бактерии или вируси.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена MenQuadfi

MenQuadfi не трябва да се прилага на Вас или Вашето дете, ако

- сте алергични към някое от активните вещества или към някоя от останалите съставки на тази ваксина (изброени в точка б) или сте имали предишна алергична реакция към тази ваксина.

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди MenQuadfi да се приложи на Вас или Вашето дете.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди ваксинация с MenQuadfi, ако Вие или Вашето дете имате:

- инфекция с висока температура (над 38°C). Ако това се отнася за Вас, ваксинацията ще бъде направена след овладяване на инфекцията. Ваксинацията не е необходимо да се отлага за незначителна инфекция като настинка. Въпреки това, първо говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- проблеми с кръвенето или лесно получавате синини.
- някога сте имали припадък от инжекция. Припадъкът, понякога придружен от падане, може да настъпи (най-вече при юноши) след или дори преди всяка инжекция.
- отслабена имунна система (например поради ХИВ инфекция, друго заболяване или употреба на лекарство, което повлиява имунната система), тъй като Вие или Вашето дете може да не получите пълна полза от MenQuadfi.

Ако някое от горните се отнася за Вас или Вашето дете (или не сте сигурни дали се отнася), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди MenQuadfi да се приложи на Вас или Вашето дете.

Както при всяка ваксина, MenQuadfi може да не защити напълно всички хора, които са ваксинирани.

Други лекарства и MenQuadfi

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други ваксини или лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако Вие или Вашето дете приемате някакви лекарства, които повлияват имунната система, като например:

- високи дози кортикостероиди
- химиотерапия

MenQuadfi може да се прилага едновременно с други ваксини на различно място на инжектиране по време на същата визита. Те включват ваксини срещу морбили, паротит, рубеола, варицела, дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит, инфекции с *Haemophilus influenzae* тип b, хепатит В, пневмококови ваксини, ваксини срещу човешки папиломавирус и *Neisseria meningitidis* тип В.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да Ви бъде приложена MenQuadfi.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност MenQuadfi да повлияе на способността Ви да шофирате, карате велосипед или да работите с машини. Въпреки това, не шофирайте, не карайте велосипед и не използвайте машини, ако не се чувствате добре.

MenQuadfi съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага MenQuadfi

MenQuadfi се прилага от лекар или медицинска сестра като инжекция от 0,5 ml в мускула. Прилага се в горната част на ръката или в бедрото, в зависимост от възрастта и от това колко мускулна маса имате Вие или Вашето дете.

4. Възможни нежелани реакции

Като всички ваксини, MenQuadfi може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако Вие или Вашето дете получите някой от тези симптоми след ваксинацията;

- сърбящ кожен обрив
- задух
- подуване на лицето или езика

Свържете се незабавно с Вашия лекар. Това може да са признаци на алергична реакция.

Възможни нежелани реакции при деца на възраст от 12 до 23 месеца:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 деца)

- болезненост, зачервяване или подуване на мястото на инжектиране
- раздразнителност
- плач

- загуба на апетит
- сънливост

Чести (може да засегнат до 1 на 10 деца)

- повишена температура
- повръщане
- диария

Възможни нежелани реакции при деца (на 2 и повече години), юноши и възрастни:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- болка на мястото на инжектиране
- мускулна болка
- главоболие
- общо неразположение

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- зачервяване или подуване на мястото на инжектиране
- повишена температура

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- сърбеж, затопляне, синини или обрив на мястото на инжектиране
- повръщане
- замаяност
- гадене
- умора

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- увеличени лимфни възли
- диария, болка в стомаха
- сърбеж, обрив
- болка в ръцете и краката
- втрисане, болка в подмишницата
- уплътняване на мястото на инжектиране

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате MenQuadfi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте тази ваксина след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“.

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа MenQuadfi

Една доза (0,5 ml) съдържа:

- Активни вещества:
 - *Neisseria meningitidis* полизахарид група A¹ 10 микрограма
 - *Neisseria meningitidis* полизахарид група C¹ 10 микрограма
 - *Neisseria meningitidis* полизахарид група Y¹ 10 микрограма
 - *Neisseria meningitidis* полизахарид група W¹ 10 микрограма
 - ¹Конюгиран с тетаничен токсоид протеинов носител 55 микрограма

- Други съставки:
 - натриев хлорид
 - натриев ацетат
 - вода за инжекции

Как изглежда MenQuadfi и съдържание на опаковката

MenQuadfi е бистър безцветен инжекционен разтвор.

MenQuadfi се предлага в опаковки от 1, 5 или 10 еднодозови (0,5 ml) флакона и опаковка от 1 еднодозов флакон (0,5 ml), опакован заедно с 1 празна спринцовка за еднократна употреба и 2 игли. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Франция

Производител

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
Франция

Sanofi-Aventis Zrt.

Building DC5
Campona utca 1.
Budapest, 1225
Унгария

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
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
Tel: +45 4516 7000

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel.: +372 640 10 30

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España

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

France

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

Hrvatska

Swixx Biopharma
Tel.: +385 1 2078 500

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Tel : +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>