

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

MenQuadfi injeksjonsvæske, oppløsning
Vaksine mot meningokokkinfeksjon gruppe A, C, W og Y (konjugert)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én dose (0,5 ml) inneholder:

<i>Neisseria meningitidis</i> gruppe A polysakkarid ¹	10 mikrogram
<i>Neisseria meningitidis</i> gruppe C polysakkarid ¹	10 mikrogram
<i>Neisseria meningitidis</i> gruppe Y polysakkarid ¹	10 mikrogram
<i>Neisseria meningitidis</i> gruppe W polysakkarid ¹	10 mikrogram

¹Konjugert til tetanustoksoid-bærerprotein 55 mikrogram

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

MenQuadfi er indisert for aktiv immunisering av personer fra 12 måneder og eldre mot invasiv meningokokksykdom forårsaket av *Neisseria meningitidis* gruppe A, C, W og Y.

Denne vaksinen skal brukes i overensstemmelse med tilgjengelige offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Primærvaksinerings:

- Personer \geq 12 måneder: En enkelt dose (0,5 ml).

Boostervaksinerings:

- En enkelt dose på 0,5 ml MenQuadfi kan brukes som boosterdose hos personer som tidligere har fått en meningokokkvaksine som inneholder samme serogrupper (se pkt. 5.1).
- Data på langvarig opprettholdelse av antistoffer er tilgjengelig opptil 7 år etter vaksinasjon med MenQuadfi (se pkt. 4.4 og 5.1).

- Data som indikerer behov for booster eller tidspunkt for en boosterdose av MenQuadfi er ikke tilgjengelig (se pkt. 5.1).

Annen pediatrik populasjon

Sikkerhet og immunogenisitet av MenQuadfi hos barn under 12 måneder har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Kun til intramuskulær injeksjon, fortrinnsvis i deltoidegionen eller den anterolaterale delen av låret, avhengig av mottakerens alder og muskelmasse.

For instruksjoner om håndtering av vaksinen før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller etter tidligere administrasjon av vaksinen eller en vaksine som inneholder samme komponenter.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

MenQuadfi skal ikke injiseres subkuttant, intravaskulært eller intradermalt.

I henhold til god klinisk praksis bør vaksinasjon skje etter gjennomgang av sykehistorie (spesielt med tanke på tidligere vaksinasjoner og mulige bivirkningshendelser) og klinisk undersøkelse.

Overfølsomhet

Som for alle vaksiner til injeksjon skal hensiktsmessig medisinsk behandling og overvåking alltid være lett tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon oppstår etter administrasjon av vaksinen.

Samtidig sykdom

Vaksinering skal utsettes ved akutt alvorlig sykdom med feber. En lett infeksjon, som for eksempel en forkjølelse, er imidlertid ikke grunn til å utsette vaksinasjon.

Synkope

Synkope (besvimelse) og andre angstrelaterte reaksjoner kan forekomme etter, eller til og med før en vaksinasjon, som en psykisk respons på nålesticket. Det skal foreligge prosedyrer for å forhindre fall eller personskader og for å håndtere synkope.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

MenQuadfi skal administreres med forsiktighet til personer med trombocytopeni eller en koagulasjonsforstyrrelse som kontraindiserer intramuskulær injeksjon, med mindre det er tydelig at potensiell nytte veier opp for risikoen ved administrering.

Beskyttelse

MenQuadfi gir kun beskyttelse mot *Neisseria meningitidis* gruppe A, C, W og Y. Vaksinen beskytter ikke mot andre grupper av *Neisseria meningitidis*.

Som med enhver vaksine er det mulig at ikke alle som er vaksinert med MenQuadfi oppnår beskyttelse.

Nedgang i serumtiter av baktericide antistoffer mot serogruppe A ved bruk av humankomplement i assayanalysen (hSBA) har blitt rapportert med MenQuadfi og andre kvadrivalente meningokokkvaksiner. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent. Dersom en person forventes å være i særlig risiko for å bli eksponert for serogruppe A og har fått en dose MenQuadfi mer enn ca. 1 år tidligere, skal det likevel vurderes å administrere en boosterdose.

Lavere hSBA geometriske gjennomsnittstitre (GMT-er) mot serogruppe A har blitt observert etter at en enkelt dose MenQuadfi ble gitt til småbarn som tidligere hadde fått en meningokokk serogruppe C konjugatvaksine (MenC-CRM) som spedbarn. Imidlertid var serobeskyttelsesdataene mellom behandlingsgruppene sammenlignbare (se pkt. 5.1). Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent. Dette aspektet kan tas i betraktning hos personer med høy risiko for MenA-infeksjon som fikk MenC-CRM-vaksine i sitt første leveår.

Nedsatt immunforsvar

Det kan forventes at pasienter som får immunsuppressiv behandling eller pasienter med nedsatt immunforsvar ikke oppnår en adekvat immunrespons (se pkt. 4.5). Personer med familiær komplementsvikt (for eksempel C5- eller C3-svikt), samt personer som får behandling som hemmer terminal komplementaktivering (for eksempel ekulizumab) har en økt risiko for invasiv sykdom forårsaket av *Neisseria meningitidis* gruppe A, C, W og Y, selv om de utvikler antistoffer etter vaksinasjon med MenQuadfi. Det foreligger ikke data for immunkompromitterte pasienter.

Tetanusimmunisering

Immunisering med MenQuadfi-vaksine erstatter ikke rutinemessig tetanusimmunisering. Samtidig administrering av MenQuadfi med en vaksine som inneholder tetanustoksoid svekker ikke responsen mot tetanustoksoid og påvirker ikke sikkerheten.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som 'natriumfritt'.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk med andre vaksiner

Injeksjonssteder på forskjellige ben eller armer og separate sprøyter skal brukes hvis det skal gis flere vaksiner samtidig.

I aldersgruppen 12-23 måneder kan MenQuadfi gis samtidig som vaksine mot meslinger, kuma og røde hunder (MMR) + varicella-vaksine (V), kombinerte vaksiner mot difteri, tetanus og acellulær kikhoste (DTaP), inkludert kombinasjonsvaksiner mot DTaP og hepatitt B (HBV), inaktivert poliovirus (IPV) eller *Haemophilus influenzae* type b (Hib), slik som DTaP-IPV-HB-Hib (Hib konjugert til tetanustoksoid)-vaksine, og 13-valent konjugert pneumokokkpolysakkaridvaksine (PCV-13).

I aldersgruppen 10-17 år kan MenQuadfi gis samtidig som vaksine mot difteri, tetanus og kikhoste (acellulær, komponent) (adsorbent, redusert innhold av antigen(er)) (Tdap) og vaksine mot humant papillomavirus (rekombinant, adsorbent) (HPV).

Samtidig administrering av en serogruppe B meningokokkvaksine hadde ingen innvirkning på immunresponsen på MenQuadfi.

MenQuadfi kan gis samtidig som PCV-13. Lavere hSBA GMT mot serogruppe A har blitt observert på dag 30 etter injeksjonen når gitt samtidig. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent. Som en forholdsregel hos barn i alderen 12-23 måneder med høy risiko for serogruppe A-sykdom, kan separat administrering av MenQuadfi og PCV-13 vaksiner vurderes.

Meningokokkvaksina-naive barn (i alderen 10-17 år) fikk non-inferiorrespons for PT og lavere antistoffrespons mot FHA, PRN og FIM når Tdap-vaksine ble administrert samtidig som MenQuadfi og HPV sammenlignet med samtidig administrering av HPV-vaksine alene. Den kliniske betydningen av den observerte pertussisantigenresponsen, som også er sett med de eksisterende kvadrivalente meningokokk konjugatvaksinene, er ikke kjent.

Samtidig administrerte vaksiner skal alltid administreres på ulike injeksjonssteder og helst kontralateralt.

Samtidig administrering av MenQuadfi og andre vaksiner enn dem som er nevnt over har ikke blitt undersøkt.

Samtidig bruk av systemiske immunsuppressive legemidler

Det kan forventes at pasienter som får immunsuppressiv behandling ikke oppnår en adekvat immunrespons (se også pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data fra bruk av MenQuadfi hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). MenQuadfi skal kun brukes under graviditet dersom forventet nytte for mor oppveier potensiell risiko, inkludert risiko for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om MenQuadfi blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. MenQuadfi skal kun brukes ved amming når mulige fordeler oppveier mulig risiko.

Fertilitet

En studie på utviklings- og reproduksjonstoksisitet ble utført hos hannkaniner. Det var ingen påvirkning på parring eller fertilitet hos hunddyr. Studier er ikke utført på fertilitet hos hanndyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

MenQuadfi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid kan noen av bivirkningene nevnt under pkt. 4.8 "Bivirkninger" midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av en enkelt dose MenQuadfi hos personer ≥ 12 måneder ble evaluert i syv randomiserte, aktiv-kontrollerte, multisenter pivotale studier. I disse studiene fikk totalt 6308 studiedeltagere enten en primærdose (N=5906) eller en boosterdose (N=402) av MenQuadfi og ble inkludert i sikkerhetsanalysene. Dette inkluderte 1389 småbarn mellom 12 og 23 måneder, 498 barn mellom 2 og 9 år, 2289 ungdommer mellom 10 og 17 år, 1684 voksne mellom 18 og 55 år, 199 eldre voksne mellom 56 og 64 år, og 249 eldre

≥ 65 år. Av disse fikk 392 ungdommer MenQuadfi samtidig med Tdap og HPV, og 589 småbarn fikk MenQuadfi samtidig med MMR+V (N=189), DTaP-IPV-HB-Hib (N=200) eller PCV-13 (N=200).

De hyppigst rapporterte bivirkningene innenfor 7 dager etter vaksinerings med en enkelt dose MenQuadfi alene hos småbarn mellom 12 og 23 måneder var irritabilitet (36,7 %) og ømhet på injeksjonsstedet (30,6 %), og i aldersgruppen ≥ 2 år smerte på injeksjonsstedet (38,7 %) og myalgi (30,5 %). Disse bivirkningene var for det meste av mild eller moderat intensitet.

Forekomsten av bivirkninger etter en boosterdose MenQuadfi hos ungdom og voksne ≥ 15 år var sammenlignbar med bivirkningene sett hos ungdom og voksne som fikk en primærdose MenQuadfi.

Hyppigheten av bivirkninger innenfor 7 dager etter vaksinerings blant småbarn var sammenlignbar når MMR+V ble gitt samtidig med eller uten MenQuadfi, og når DTaP-IPV-HB-Hib ble gitt samtidig med eller uten MenQuadfi. Generelt var hyppigheten av bivirkninger høyere hos småbarn som fikk PCV-13 samtidig med MenQuadfi (36,5 %) enn hos småbarn som fikk PCV-13 alene (17,2 %).

I en ytterligere klinisk studie fikk ungdom og voksne i alderen 13-26 år, primet med MenQuadfi 3-6 år tidligere, MenQuadfi samtidig med serogruppe B meningokokkvaksine (MenB-vaksine), Trumenba (N=93) eller Bexsero (N=92).

Forekomst og intensitet av systemiske reaksjoner innen 7 dager etter vaksinasjon tenderte til å være høyere når MenQuadfi ble gitt samtidig med MenB-vaksine enn når MenQuadfi ble gitt alene. De vanligste systemiske bivirkningene, som studiedeltakerne ble oppfordret på forhånd om å melde, var myalgi av lav intensitet som ble opplevd hyppigere hos ungdom og voksne som fikk MenQuadfi og MenB-vaksine samtidig (Trumenba, 65,2 %, Bexsero, 63 %) sammenlignet med de som fikk MenQuadfi alene (32,8 %).

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene listet opp nedenfor har blitt identifisert gjennom kliniske studier utført med MenQuadfi gitt alene til deltagere ≥ 2 år. Sikkerhetsprofilen som er observert hos småbarn mellom 12 og 23 måneder er presentert i avsnittet om pediatrik populasjon.

Bivirkningene er oppgitt i henhold til følgende frekvenskategorier:

Svært vanlige (≥ 1/10)

Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)

Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)

Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)

Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Tabell 1: Sammendrag i tabellform av bivirkninger etter administrasjon av MenQuadfi i kliniske studier hos deltagere ≥ 2 år

MedDRA organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Lymfadenopati
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Oppkast, kvalme
	Sjeldne	Diaré, magesmerter
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Urtikaria, kløe, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi
	Sjeldne	Smerter i ekstremitet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Malaise
		Smerter på injeksjonsstedet
	Vanlige	Feber
		På injeksjonsstedet: hevelse, erytem
	Mindre vanlige	Fatigue
		På injeksjonsstedet: kløe, varme, blåmerker, utslett
	Sjeldne	Frysninger, smerter i armhulen
		På injeksjonsstedet: indurasjon

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen for MenQuadfi hos barn og ungdom mellom 2 og 17 år var generelt sammenlignbar med sikkerhetsprofilen hos voksne. Lokalt erytem og hevelse på injeksjonsstedet til MenQuadfi ble rapportert oftere hos barn mellom 2 og 9 år (svært vanlig) enn hos eldre aldersgrupper.

Hos småbarn mellom 12 og 23 måneder var lokalt erytem og hevelse (svært vanlig) på injeksjonsstedet til MenQuadfi, oppkast (vanlig) og diaré (vanlig) rapportert oftere enn hos eldre aldersgrupper.

Bivirkningene som er listet opp nedenfor i tabell 2 er rapportert med frekvens svært vanlig eller vanlig etter administrasjon av MenQuadfi hos småbarn i kliniske studier:

Tabell 2: Sammendrag i tabellform av bivirkninger etter administrasjon av MenQuadfi i kliniske studier hos deltagere mellom 12 og 23 måneder

MedDRA organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Tap av appetitt
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Irritabilitet
	Mindre vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Søvnighet
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Oppkast, diaré
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Urtikaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Unormal gråting
		På injeksjonsstedet: ømhet/smerter, erytem, hevelse
	Vanlige	Feber
	Mindre vanlige	På injeksjonsstedet: kløe, indurasjon, blåmerker, utslett

Eldre

Generelt ble de samme lokale og systemiske bivirkningene sett innenfor 7 dager etter vaksinerings med en enkelt dose MenQuadfi hos eldre (≥ 56 år) og yngre voksne (mellom 18 og 55 år), men med lavere frekvens. Unntaket var kløe på injeksjonsstedet, som var hyppigere (vanlig) hos eldre voksne. Disse bivirkningene var for det meste av mild eller moderat intensitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med MenQuadfi er usannsynlig siden den kommer i et hetteglass til engangsbruk. Ved overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og eventuelt symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: meningokokkvaksiner

ATC-kode: J07AH08

Virkningsmekanisme

Anti-kapsel meningokokkantistoffer beskytter mot meningokokksykdom via komplementmediert baktericid aktivitet.

MenQuadfi induserer produksjon av baktericide antistoffer spesifikke mot kapselpolysakkarider av *Neisseria meningitidis* serogruppe A, C, W og Y.

Immunogenisitet

Immunogenisiteten til en enkelt dose MenQuadfi for primærvaksinerings hos småbarn (12-23 måneder), barn og ungdom (2-17 år), voksne (18-55 år) og eldre voksne (≥ 56 år) ble vurdert i seks pivotale studier og i en ytterligere studie hos småbarn (12-23 måneder). Immunogenisiteten til en enkelt dose MenQuadfi for boostervaksinerings (deltagere i alderen 15-55 år) ble vurdert i én pivotal studie. I tillegg ble opprettholdelse av antistoffer etter primærvaksinerings og immunogenisiteten til en boosterdose, vurdert i tre studier hos barn (4-5 år), ungdom og voksne (13-26 år) og eldre voksne (≥ 59 år).

Primære immunogenisitetsanalyser ble gjennomført ved måling av serumbaktericid aktivitet (SBA) med bruk av humant serum som kilde til eksogent komplement (hSBA). Kaninkomplementdata (rSBA) er tilgjengelig i undergrupper av alle aldersgrupper og følger generelt trendene observert med humankomplementdata (hSBA). Alle studiedeltagere ble i tillegg vurdert for primærimmunogenisitet målt ved hSBA og rSBA for serogruppe C i MEQ00065-studien [NCT03890367].

Kliniske data for varigheten av antistoffresponser ≥ 3 år etter primærvaksinasjon av barn (4-5 år), ungdom og voksne (13-26 år) og eldre voksne (≥ 59 år) med MenQuadfi er tilgjengelig. Kliniske data etter boostervaksinasjon med MenQuadfi hos disse personene er også tilgjengelige.

Immunogenisitet hos småbarn mellom 12 og 23 måneder

Immunogenisiteten hos personer mellom 12 og 23 måneder ble evaluert i tre kliniske studier (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371]) og MEQ00065 [NCT03890367]).

MET51 ble gjennomført med studiedeltagere som var enten meningokokkvaksine-naive eller hadde blitt primet med monovalent meningokokk C konjugatvaksine i det første leveåret (se tabell 3).

Tabell 3: Sammenligning av baktericid antistoffrespons på MenQuadfi og MenACWY-TT-vaksine 30 dager etter vaksinerings av kun meningokokkvaksine-naive studiedeltagere eller kombinerte (naive + MenC-primede) studiedeltagere i alderen mellom 12 og 23 måneder (MET51-studien*)

Endepunkt etter serogruppe	MenQuadfi (95 % KI) Naive	MenACWY-TT (95 % KI) Naive	MenQuadfi (95 % KI) Kombinert (Naive + MenC-primede)	MenACWY-TT (95 % KI) Kombinert (Naive + MenC-primede)
A	N=293	N=295	N=490	N=393-394
% \geq 1:8 (Serobeskyttelse)**	90,8 (86,9; 93,8)	89,5 (85,4; 92,7)	90,4 (87,4; 92,9)	91,6 (88,4; 94,2)
% Serorespons	76,8 (71,5; 81,5)	72,5 (67,1; 77,6)	76,5 (72,5; 80,2)	77,1 (72,6; 81,2)
hSBA GMT	28,7 (25,2; 32,6)	28,0 (24,4; 32,1)	29,9 (26,9; 33,2)	34,5 (30,5; 39,0)
C	N=293	N=295	N=489	N=393-394
% \geq 1:8 (Serobeskyttelse)**	99,3 (97,6; 99,9)	81,4 (76,4; 85,6)	99,2 (97,9; 99,8)	85,5 (81,7; 88,9)
% Serorespons	98,3 (96,1; 99,4)	71,5 (66,0; 76,6)	97,1 (95,2; 98,4)	77,4 (72,9; 81,4)
hSBA GMT	436 (380; 500)	26,4 (22,5; 31,0)	880 (748; 1035)	77,1 (60,7; 98,0)
W	N=293	N=296	N=489	N=393-394
% \geq 1:8 (Serobeskyttelse)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84,0 (80,0; 87,5)
% Serorespons	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

Endepunkt etter serogruppe	MenQuadfi (95 % KI) Naive	MenACWY-TT (95 % KI) Naive	MenQuadfi (95 % KI) Kombinert (Naive + MenC-primede)	MenACWY-TT (95 % KI) Kombinert (Naive + MenC-primede)
% \geq 1:8 (Serobeskyttelse)**	93,2 (89,7; 95,8)	91,6 (87,8; 94,5)	94,3 (91,8; 96,2)	91,6 (88,5; 94,2)
% Serorespons	81,9 (77,0; 86,1)	79,1 (74,0; 83,5)	84,8 (81,3; 87,9)	78,9 (74,6; 82,9)
hSBA GMT	38,0 (33,0; 43,9)	32,2 (28,0; 37,0)	41,7 (37,5; 46,5)	31,9 (28,4; 36,0)

* Klinisk studie id NCT02955797

N: antall studiedeltagere i per-protokoll analysesett med valide serologiske resultater. Antall studiedeltakere varierer avhengig av tidspunkt og serogruppe.

95% KI av den enkelte andelen beregnet fra den eksakte binomialmetoden.

** Kriterium for non-inferiority møtt.

Respons hos studiedeltagere tidligere vaksinert med MenC konjugatvaksine i sitt første leveår:

Flertallet av småbarna (12-23 måneder) som var primet med monovalent meningokokk C konjugatvaksine i MET51-studien (NCT02955797) hadde hSBA titere \geq 1:8 i MenQuadfi-gruppen (N=198) (\geq 86,7 %) og i MenACWY-TT-gruppen (N=99) (\geq 85,7 %) på D30 etter vaksinasjon. Disse småbarna hadde fått enten MenC-TT- eller MenC-CRM-vaksiner som spedbarn. Serobeskyttelsesratene etter vaksinasjon var sammenlignbare for alle serogrupper uavhengig av tidligere priming for MenQuadfi og MenACWY-TT.

Hos studiedeltagere primet med MenC-CRM var GMT for serogruppe A lavere i MenQuadfi-gruppen (n=49) enn i MenACWY-TT-gruppen (n=25) [12,0 (8,23; 17,5) vs. 42,2 (25,9; 68,8)]. Etter administrasjon av MenQuadfi var serobeskyttelsesratene (hSBA titere \geq 1:8) for personer primet med MenC-CRM lavere, men fremdeles sammenlignbare for serogruppene A og W sammenlignet med serobeskyttelsesratene i MenACWY-TT-gruppen: [A: 68,8 % (53,7; 81,3) vs. 96,0 % (79,6; 99,9); W: 68,1 % (52,9; 80,9) vs. 79,2 % (57,8; 92,9)]. Ratene for serogruppe Y var høyere, men likevel sammenlignbare med de i MenACWY-TT-gruppen [95,8 % (85,7; 99,5) vs. 80,0 % (59,3; 93,2)]. Ratene for serogruppe C var sammenlignbare i begge gruppene [95,7 % (85,5; 99,5) vs. 92,0 % (74,0; 99,0)]. Den kliniske relevansen av disse observasjonene er ikke kjent. Dette aspektet kan tas i betraktning hos personer med høy risiko for MenA-infeksjon som fikk MenC-CRM-vaksine i sitt første leveår.

MET57 (NCT03205371) ble utført hos meningokokkvaksine-naive småbarn mellom 12 og 23 måneder for å vurdere immunogenisitet ved samtidig administrering av MenQuadfi og pediatrike vaksiner (MMR+V, DTaP-IPV-HB-Hib eller PCV-13). Generelt var hSBA serobeskyttelsesrater etter vaksinasjon for studiedeltagere som fikk MenQuadfi høy for alle serogrupper (mellom 88,9 % og 100 %). Serorespons og serobeskyttelsesrater mot serogruppe A var sammenlignbare når MenQuadfi ble administrert samtidig med PCV-13 og alene (56,1 %, [95 % KI 48,9; 63,2]) og 83,7 % [95 % KI 77,7; 88,6] vs. 71,9 % [95 % KI 61,8; 80,6] og 90,6 % [95 % KI 82,9; 95,6]). Det var forskjeller i hSBA GMTer for serogruppe A når MenQuadfi ble administrert samtidig med PCV-13 (n=196) sammenlignet med MenQuadfi administrert alene (n=96) (24,6 [95 % KI 20,2; 30,1] og 49,0 [95 % KI 36,8; 65,3]). Den kliniske relevansen av disse resultatene er ikke kjent, men observasjonen kan tas i betraktning hos individer med høy risiko for MenA-infeksjon, og vaksinasjon med MenQuadfi og PCV-13 kan gjøres separat.

MEQ00065 (NCT03890367)-studien ble utført hos meningokokkvaksine-naive småbarn fra 12 til og med 23 måneder for å vurdere immunogenisiteten til serogruppe C ved hjelp av hSBA- og rSBA-assay etter en enkelt dose MenQuadfi sammenlignet med MenACWY-TT eller MenC-TT.

MenQuadfi viste superiority sammenlignet med MenACWY-TT-vaksinen for hSBA serobeskyttelsesrate, og hSBA og rSBA GMT mot meningokokk serogruppe C. Non-inferiority ble vist for rSBA serobeskyttelsesraten mot meningokokk serogruppe C.

MenQuadfi viste også superiority sammenlignet med MenC-TT-vaksinen for rSBA og hSBA GMT mot meningokokk serogruppe C, og non-inferiority ble vist for rSBA og hSBA serobeskyttelsesraten mot meningokokk serogruppe C (se tabell 4).

Tabell 4: Sammenligning av hSBA og rSBA baktericid antistoffrespons mot serogruppe C for vaksinene: MenQuadfi, MenACWY-TT og MenC-TT, 30 dager etter vaksinerings av meningokokkvaksine-naive småbarn mellom 12 og 23 måneder (MEQ00065-studien*)

Endepunkt	MenQuadfi (95 % KI)	MenACWY-TT (95 % KI)	MenC-TT (95 % KI)	MenQuadfi (95 % KI)	MenACWY-TT (95 % KI)	MenC-TT (95 % KI)
	hSBA			rSBA		
	N=214	N=211	N=216	N=213	N=210	N=215
% ≥ 1:8 (Sero- beskyttelse)	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)
% Serorespons	99,5 (97,4; 100)	83,4 (77,7; 88,2)	99,1 (96,7; 99,9)	99,5 (97,4; 100)	92,9 (88,5; 95,9)	99,5 (97,4; 100)
GMT	515 [§] (450; 591)	31,6 (26,5; 37,6)	227 (198; 260)	2143 [¥] (1870; 2456)	315 (252; 395)	1624 (1425; 1850)

* Klinisk studie id NCT03890367

MenQuadfi vist superiority sammenlignet med MenACWY-TT (hSBA serobeskyttelsesrater)

§ non inferiority for MenQuadfi vist sammenliknet med MenC-TT (hSBA serobeskyttelsesrater)

§ MenQuadfi vist superioritetsammenlignet med MenACWY-TT og MenC-TT (hSBA GMT)

¶ non inferiority for MenQuadfi vist sammenliknet med MenACWY-TT og MenC-TT (rSBA serobeskyttelsesrater)

¥ MenQuadfi vist superioritetsammenlignet med MenACWY-TT og MenC-TT (rSBA GMT)

N = antall studiedeltagere i per-protokoll analysesett med valide serologiske resultater

95 % KI av den enkelte andelen beregnet fra den eksakte binomialmetoden

Immunogenisitet hos barn mellom 2 og 9 år

Immunogenisitet hos studiedeltagere mellom 2 og 9 år ble evaluert i MET35-studien (NCT03077438) (stratifisert etter aldersgruppene 2 til 5 og 6 til 9 år) som sammenlignet serorespons etter administrasjon av enten MenQuadfi eller MenACWY-CRM.

Generelt ble immun non-inferiority basert på hSBA serorespons vist for MenQuadfi sammenlignet med MenACWY-CRM for alle fire serogruppene hos studiedeltagere mellom 2 og 9 år.

Tabell 5: Sammenligning av baktericid antistoffrespons på MenQuadfi og MenACWY-CRM 30 dager etter vaksinerings hos meningokokkvaksine-naive studiedeltagere i alderen 2 til 5 år og 6 til 9 år (MET35-studien*)

	2-5 år		6-9 år	
Endepunkt etter serogruppe	MenQuadfi (95 % KI)	MenACWY-CRM (95 % KI)	MenQuadfi (95 % KI)	MenACWY-CRM (95 % KI)
A	N=227-228	N=221	N=228	N=237
% ≥ 1:8 (Serobeskyttelse)	84,6 (79,3; 89,1)	76,5 (70,3; 81,9)	88,2 (83,2; 92,0)	81,9 (76,3; 86,5)
% Serorespons	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 (Serobeskyttelse)	97,4 (94,4; 99,0)	64,6 (57,9; 70,8)	98,3 (95,6; 99,5)	69,5 (63,2; 75,3)
% Serorespons	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 (Serobeskyttelse)	90,8 (86,3; 94,2)	80,6 (74,8; 85,6)	98,7 (96,2; 99,7)	91,6 (87,3; 94,8)
% Serorespons	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 (Serobeskyttelse)	97,8 (95,0; 99,3)	86,9 (81,8; 91,1)	99,1 (96,9; 99,9)	94,5 (90,8; 97,0)
% Serorespons	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)

* Klinisk studie id. NCT03077438

N: antall studiedeltagere i per-protokoll analysesett med valide serologiske resultater. Antall studiedeltakere varierer avhengig av tidspunkt og serogruppe.

95% KI av den enkelte andelen beregnet fra den eksakte binomialmetoden.

Immunogenisitet hos barn og ungdom i alderen 10 til 17 år

Immunogenisitet hos studiedeltagere mellom 10 og 17 år ble evaluert i to studier som sammenlignet serorespons etter administrasjon av MenQuadfi sammenlignet med enten MenACWY-CRM (MET50 [NCT02199691]) eller MenACWY-DT (MET43 [NCT02842853]).

MET50 ble gjennomført med meningokokkvaksine-naive studiedeltagere og serorespons ble vurdert etter administrasjon av enten MenQuadfi alene, MenACWY-CRM alene, MenQuadfi administrert samtidig med Tdap og HPV eller Tdap og HPV alene.

Tabell 6: Sammenligning av baktericid antistoffrespons på MenQuadfi og MenACWY-CRM 30 dager etter vaksinerings hos meningokokkvaksine-naive studiedeltagere mellom 10 og 17 år (MET50-studien*)

Endepunkt etter serogruppe	MenQuadfi (95 % KI)		MenACWY-CRM (95 % KI)	
A	N=463		N=464	
% ≥ 1:8 (Serobeskyttelse)	93,5	(90,9; 95,6)	82,8	(79,0; 86,1)
% Serorespons**#	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	
% ≥ 1:8 (Serobeskyttelse)	98,5	(96,9; 99,4)	76,0	(71,9; 79,8)
% Serorespons**#	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	
% ≥ 1:8 (Serobeskyttelse)	99,1	(97,8; 99,8)	90,7	(87,7; 93,2)
% Serorespons**#	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	
% ≥ 1:8 (Serobeskyttelse)	97,2	(95,2; 98,5)	83,2	(79,5; 86,5)
% Serorespons**#	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)

* Klinisk studie id. NCT02199691

N: antall studiedeltagere i per-protokoll analysesett med valide serologiske resultater.

95% KI av den enkelte andelen beregnet fra den eksakte binomialmetoden.

** hSBA titer ≥ 1:8 post-vaksinasjon for studiedeltagere med hSBA titer pre-vaksinasjon < 1:8 eller minst 4 ganger økning i hSBA titer fra pre- til post-vaksinasjon for studiedeltagere med hSBA titer pre-vaksinasjon ≥ 1:8.

Kriterium for non-inferiority møtt.

MET43-studien ble utført for å vurdere immunogenisiteten til MenQuadfi sammenlignet med MenACWY-DT hos barn, ungdom og voksne (10-55 år).

Tabell 7: Sammenligning av baktericid antistoffrespons på MenQuadfi og MenACWY-DT 30 dager etter vaksinerings hos meningokokkvaksine-naive studiedeltagere mellom 10 og 17 år (MET43-studien*)

Endepunkt etter serogruppe	MenQuadfi (95 % KI)		MenACWY-DT (95 % KI)	
A	N=1097		N=300	
% ≥ 1:8 (Serobeskyttelse)	96,2	(94,9; 97,2)	89,0	(84,9; 92,3)
% Serorespons**	74,0	(71,3; 76,6)	55,3	(49,5; 61,0)

<u>Endepunkt etter serogruppe</u>	<u>MenQuadfi (95 % KI)</u>		<u>MenACWY-DT (95 % KI)</u>	
hSBA GMT	78	(71,4; 85,2)	44,2	(36,4; 53,7)
C	N=1097-1098		N=300	
% ≥ 1:8 (Serobeskyttelse)	98,5	(97,5; 99,1)	74,7	(69,3; 79,5)
% Serorespons**	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=1097		N=300	
% ≥ 1:8 (Serobeskyttelse)	98,3	(97,3; 99,0)	93,7	(90,3; 96,1)
% Serorespons**	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=1097		N=300	
% ≥ 1:8 (Serobeskyttelse)	99,1	(98,3; 99,6)	94,3	(91,1; 96,7)
% Serorespons**	95,6	(94,2; 96,8)	85,7	(81,2; 89,4)
hSBA GMT	208	(189; 228)	80,3	(65,6; 98,2)

* Klinisk studie id. NCT02842853

N: antall studiedeltagere i per-protokoll analysesett med valide serologiske resultater. Antall studiedeltakere varierer avhengig av tidspunkt og serogruppe.

95% KI av den enkelte andelen beregnet fra den eksakte binomialmetoden.

** Kriterium for non-inferiority møtt.

Immunogenisitet hos voksne mellom 18 og 55 år

Immunogenisitet hos studiedeltagere fra 18 til 55 år ble evaluert i MET43-studien (NCT02842853) som sammenlignet MenQuadfi med MenACWY-DT.

Tabell 8: Sammenligning av baktericid antistoffrespons på MenQuadfi og MenACWY-DT 30 dager etter vaksinerings hos meningokokkvaksine-naive studiedeltagere mellom 18 og 55 år (MET43-studien*)

Endepunkt etter serogruppe	MenQuadfi (95 % KI)		MenACWY-DT (95 % KI)	
A	N=1406-1408		N=293	
% ≥ 1:8 (Serobeskyttelse)	93,5	(92,1; 94,8)	88,1	(83,8; 91,5)
% Serorespons**	73,5	(71,2; 75,8)	53,9	(48,0; 59,7)
hSBA GMT	106	(97,2; 117)	52,3	(42,8; 63,9)
C	N=1406-1408		N=293	
% ≥ 1:8 (Serobeskyttelse)	93,5	(92,0; 94,7)	77,8	(72,6; 82,4)
% Serorespons**	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=1408-1410		N=293	
% ≥ 1:8 (Serobeskyttelse)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)
% Serorespons**	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=1408-1410		N=293	
% ≥ 1:8 (Serobeskyttelse)	98,6	(97,8; 99,1)	81,2	(76,3; 85,5)
% Serorespons**	88,1	(86,3; 89,8)	60,8	(54,9; 66,4)
hSBA GMT	219	(200; 239)	54,6	(42,3; 70,5)

* Klinisk studie id. NCT02842853

N: antall studiedeltagere i per-protokoll analysesett med valide serologiske resultater. Antall studiedeltakere varierer avhengig av tidspunkt og serogruppe.

95% KI av den enkelte andelen beregnet fra den eksakte binomialmetoden.

** Kriterium for non-inferiority møtt.

Immunogenisitet hos voksne ≥ 56 år

Immunogenisitet hos voksne ≥ 56 år (gjennomsnittsalder 67,1 år, alderspenn 56,0 - 97,2 år) ble evaluert i MET49-studien (NCT02842866) som sammenlignet immunogenisiteten til MenQuadfi med MenACWY polysakkaridvaksine.

Tabell 9: Sammenligning av baktericid antistoffrespons på MenQuadfi og MenACWY polysakkarid hos meningokokkvaksine-naive studiedeltagere ≥ 56 år 30 dager etter vaksinerings (MET49-studien*)

Endepunkt etter serogruppe	MenQuadfi (95 % KI)		MenACWY polysakkarid (95 % KI)	
A	N=433		N=431	
% $\geq 1:8$ (Serobeskyttelse)	89,4	(86,1; 92,1)	84,2	(80,4; 87,5)
% Serorespons**	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	
% $\geq 1:8$ (Serobeskyttelse)	90,1	(86,9; 92,7)	71,0	(66,5; 75,2)
% Serorespons**	77,1	(72,9; 81,0)	49,7	(44,8; 54,5)
hSBA GMT	101	(83,8; 123)	24,7	(20,7; 29,5)
W	N=433		N=431	
% $\geq 1:8$ (Serobeskyttelse)	77,4	(73,1; 81,2)	63,1	(58,4; 67,7)
% Serorespons**	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	
% $\geq 1:8$ (Serobeskyttelse)	91,7	(88,7; 94,1)	67,7	(63,1; 72,1)
% Serorespons**	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)

* Klinisk studie id. NCT02842866

N: antall studiedeltagere i per-protokoll analysesett med valide serologiske resultater. Antall studiedeltakere varierer avhengig av tidspunkt og serogruppe.

95% KI av den enkelte andelen beregnet fra den eksakte binomialmetoden.

** Kriterium for non-inferiority møtt.

Varighet av immunrespons og boosterrespons av MenQuadfi

Varigheten av antistoffer etter primærvaksinerings og immunogenisiteten for en boosterdose med MenQuadfi ble vurdert i tre studier hos barn (4-5 år), ungdom og voksne (13-26 år) og eldre voksne (≥ 59 år).

Varighet av immunrespons og boosterrespons av MenQuadfi hos barn 4-5 år MET62 (NCT03476135) evaluerte varigheten av antistoffer etter en primærdose og immunogenisiteten og sikkerheten etter en boosterdose med MenQuadfi hos barn på 45 år. Disse barna var primet med en enkelt dose MenQuadfi eller MenACWY-TT 3 år tidligere som en del av fase II-studien MET54 da de var 12-23 måneder gamle. Varigheten av antistoffer før booster-dosen med MenQuadfi og immunresponsen etter booster-dosen, ble evaluert i henhold til vaksinen (MenQuadfi eller MenACWY-TT) barna hadde fått 3 år tidligere (se tabell 10).

For alle serogrupper var hSBA GMT-er høyere ved D30 etter primærdose enn ved D0 før boosterdose av MenQuadfi eller MenACWY-TT. GMT-ene før booster var høyere enn ved før primærdose, noe som indikerer langtidsvarighet av immunrespons.

Etter en boosterdose var serobeskyttelsesratene nesten 100 % for alle serogrupper hos barn som var primet med MenQuadfi.

Tabell 10: Sammenligning av baktericid antistoffrespons 30 dager etter boostervaksinering, og varigheten hos barn (4-5 år) primet med MenQuadfi eller MenACWY-TT 3 år tidligere i MET54-studien* – (MET62-studien)**

Endepunkt etter serogruppe	MenQuadfi booster hos MenQuadfi-primede (95 % KI)			MenQuadfi booster hos MenACWY-TT-primede (95 % KI)			MenQuadfi booster hos MenQuadfi-primede + MenACWY-TT-primede (95 % KI)		
	Varighet [#] N=42		Booster ^{\$} N=40	Varighet [#] N=49		Booster ^{\$} N=44	Varighet [#] N=91		Booster ^{\$} N=84
	D30 etter primær-dose	D0 før booster-dose		D30 etter primær-dose	D0 før booster-dose		D30 etter primær-dose	D0 før booster-dose	
A									
% ≥ 1:8 (Sero-beskyttelse)	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)
% Serorespons	-	-	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 (Sero-beskyttelse)	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)
% Serorespons	-	-	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 (Sero-beskyttelse)	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)
% Serorespons	-	-	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 (Sero-beskyttelse)	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)
% Serorespons	-	-	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)

* Klinisk studie id MET54 – NCT03205358. Studien ble utført hos småbarn på 12-23 måneder.

** Klinisk studie id MET62 – NCT03476135

\$ N beregnet ved bruk av per-protokoll analysesett (PPAS) med valide serologiske resultater; booster-dose = D30 MET62.

N beregnet ved bruk av fullstendige analysesett for varighet (FASP) med valide serologiske resultater; etter primær-dose = D30 MET54, før booster-dose = D0 MET62.

Seroresponstitere for vaksine er < 1:8 ved baseline med titere etter vaksinerings ≥ 1:16 eller titere er ≥ 1:8 ved baseline med en ≥ 4 ganger økning etter vaksinerings.

95 % KI av den enkelte andelen beregnet fra den eksakte binomialmetoden.

Varighet av immunrespons og boosterrespons av MenQuadfi hos ungdom og voksne 13-26 år
 MET59 (NCT04084769) evaluerte varigheten av antistoffer etter en primærdose, og immunogenisiteten og sikkerheten etter en boosterdose med MenQuadfi hos ungdom og voksne 13-26 år som hadde fått en enkelt dose med MenQuadfi i MET50- eller MET43-studien, eller MenACWY-CRM i MET50-studien eller utenfor studiene til Sanofi Pasteur 3-6 år tidligere. Varigheten av antistoffer før booster-dosen med MenQuadfi og immunresponsen etter booster-dosen ble evaluert i henhold til vaksinen (MenQuadfi eller MenACWY-CRM) som personene hadde fått 3-6 år tidligere (se tabell 11).

For alle serogrupper var hSBA GMT-er høyere ved D30 etter primærdose enn ved D0 før boosterdose for både MenQuadfi-primede eller MenACWY-CRM-primede personer. GMT-ene før booster var høyere enn ved før primærdose, noe som indikerer langtidsvarighet av immunrespons.

Etter en boosterdose var serobeskyttelsesratene nesten 100 % for alle serogrupper hos ungdom og voksne som var primet med MenQuadfi.

Tabell 11: Sammenligning av baktericid antistoffrespons 6 og 30 dager etter boostervaksinering, og varigheten hos ungdom og voksne (13-26 år) primet med MenQuadfi eller MenACWY-CRM 3-6 år tidligere i MET50-studien*, MET43-studien utenfor studiene til Sanofi Pasteur – (MET59-studien***)**

Endepunkt etter serogruppe	MenQuadfi booster hos MenQuadfi-primede (95 % KI)				MenQuadfi booster hos MenACWY-CRM-primede (95 % KI)			
	Varighet [^]		Booster [§]		Varighet [^]		Booster [§]	
	D30 – etter primærdose N=376	D0 – før booster-dose N=379-380	D06 – etter booster-dose N=46	D30 – etter booster-dose N=174	D30 – etter primærdose N=132-133	D0 – før booster-dose N=140	D06 – etter booster-dose N=45	D30 – etter booster-dose N=176
A								
% ≥ 1:8 (Sero-beskyttelse)	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)
% Serorespons	-	-	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 (Sero-beskyttelse)	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)
% Serorespons	-	-	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 (Sero- beskyttelse)	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)
% Serorespons	-	-	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 (Sero- beskyttelse)	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)
% Serorespons	-	-	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 – Studien ble utført hos ungdom (10-17 år).

**MET43 – Studien ble utført hos barn, unge og voksne (10-55 år)

***MET59 – NCT04084769

\$ N beregnet ved bruk av per-protokoll analysesett (PPAS 1 og 2) med valide serologiske resultater; etter boosterdose = D06 eller D30 MET59

^N beregnet ved bruk av fullstendige analysesett for varighet (FASP) med valide serologiske resultater. Antall deltakere varierer avhengig av tidspunkt og serogruppe; etter primærdose = D30 MET50 eller MET43, før boosterdose = D0 MET59.

Seroresponsitere for vaksine er < 1:8 ved baseline med titere etter vaksinerings ≥ 1:16 eller titere er ≥ 1:8 ved baseline med en ≥ 4 ganger økning etter vaksinerings.

95 % KI av den enkelte andelen beregnet fra den eksakte binomialmetoden.

Varighet av immunrespons og boosterrespons av MenQuadfi hos voksne 59 år og eldre

MEQ00066 (NCT04142242) evaluerte varigheten av antistoffer etter en primærdose og immunogenisiteten og sikkerheten etter en boosterdose med MenQuadfi hos voksne ≥ 59 år som hadde fått en enkelt dose med MenQuadfi eller MenACWY-PS ≥ 3 år tidligere i MET49- eller MET44-studien.

3-års varighet

Varigheten av antistoffer før booster dosen med MenQuadfi og immunresponsen etter booster dosen ble evaluert i henhold til vaksinen (MenQuadfi eller MenACWY-PS) som personene hadde fått 3 år tidligere i MET49-studien (tabell 12).

For alle serogrupper var hSBA GMT-er høyere ved D30 etter primærdose enn ved D0 før boosterdose for både MenQuadfi-primede eller MenACWY-PS-primede voksne. GMT-ene før booster var i tillegg høyere for begge primede grupper enn ved før primærdose for serogruppene C, W og Y (indikerer langtidvarighet av immunrespons for disse serogruppene) og er sammenlignbar med serogruppe A.

Tabell 12: Sammenligning av baktericid antistoffrespons 6 og 30 dager etter boostervaksinering, og varigheten hos voksne (≥ 59 år) primet med MenQuadfi eller MenACWY-PS 3 år tidligere i MET49-studien* – (MEQ00066-studien#)

Endepunkt etter serogruppe	MenQuadfi booster hos MenQuadfi-primede (95 % KI)				MenQuadfi booster hos MenACWY-PS-primede (95 % KI)			
	Varighet [^]		Booster [§]		Varighet [^]		Booster [§]	
	D30 – etter primær-dose N=212	D0 – før booster-dose N=214	D06 – etter booster-dose N=58	D30 – etter booster-dose N=145	D30 – etter primær-dose N=168	D0 – før booster-dose N=169	D06 – etter booster-dose N=62	D30 – etter booster-dose N=129-130
A								
% $\geq 1:8$ (Sero-beskyttelse)	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)
% Serorespons	-	-	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								
% $\geq 1:8$ (Sero-beskyttelse)	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)
% Serorespons	-	-	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								
% $\geq 1:8$ (Sero-beskyttelse)	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)
% Serorespons	-	-	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								
% $\geq 1:8$ (Sero-beskyttelse)	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)
% Serorespons	-	-	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)
----------	-------------------------	-------------------------	-----------------------	----------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

* Klinisk studie id: NCT02842866

Klinisk studie id: NCT04142242

^N beregnet ved bruk av fullstendige analysesett for varighet (FAS3) med valide serologiske resultater; etter primærdose = D30 MET49; før boosterdose = D0 MEQ00066

§N beregnet ved bruk av per-protokoll analysesett (PPAS 1 og 2) med valide serologiske resultater. Antall deltakere varierer avhengig av tidspunkt og serogruppe; etter boosterdose = D06 eller D30 MEQ00066.

Seroresponstitere for vaksine er < 1:8 ved baseline med titere etter vaksinerings $\geq 1:16$ eller titere er $\geq 1:8$ ved baseline med en ≥ 4 ganger økning etter vaksinerings.

95 % KI av den enkelte andelen beregnet fra den eksakte binomialmetoden.

6-7-års varighet

Varigheten av antistoffer ble evaluert i henhold til vaksinen (MenQuadfi eller MenACWY-PS) som personene hadde fått 6-7 år tidligere i MET44-studien (tabell 12).

For alle serogrupper var hSBA GMT-er høyere ved D30 etter primærdose enn ved D0 før boosterdose for MenQuadfi-primede voksne. GMT-ene før booster var høyere hos MenQuadfi-primede voksne enn ved før primærdose for serogruppe C, W og Y, noe som indikerer langtidsvarighet av immunrespons for disse serogruppene) og er sammenlignbar med serogruppe A.

Tabell 13: Sammenligning av baktericid antistoffrespons hos voksne (≥ 59 år) primet med MenQuadfi eller MenACWY-PS 6-7 år tidligere i MET44[^] – (MEQ00066-studien[#])

Endepunkt etter serogruppe	6-7 års varighet [^]			
	Primet med MenQuadfi (95 % kI)		Primet med MenACWY-PS (95 % KI)	
	D30 - etter primærdose [§]	D0 – før boosterdose [#]	D30 - etter primærdose [§]	D0 – før boosterdose [#]
	N=58	N=59	N=26	N=26
A				
% $\geq 1:8$ (Serobeskyttelse)	91,4 (81,0; 97,1)	55,9 (42,4; 68,8)	76,9 (56,4; 91,0)	50,0 (29,9; 70,1)
GMT	48,0 (30,6; 75,4)	9,00 (6,44; 12,6)	27,3 (13,8; 54)	9,64 (5,18; 17,9)
C				
% $\geq 1:8$ (Serobeskyttelse)	74,1 (61,0; 84,7)	59,3 (45,7; 71,9)	76,9 (56,4; 91,0)	42,3 (23,4; 63,1)
GMT	52,2 (27,4; 99,7)	11,9 (7,67; 18,5)	23,9 (11,9; 48,1)	7,58 (4,11; 14,0)
W				
% $\geq 1:8$ (Serobeskyttelse)	75,9 (62,8; 86,1)	66,1 (52,6; 77,9)	73,1 (52,2; 88,4)	38,5 (20,2; 59,4)
GMT	31,2 (18,8; 52,0)	11,9 (7,97; 17,8)	18,8 (10,1; 34,9)	4,95 (3,39; 7,22)
Y				
% $\geq 1:8$ (Serobeskyttelse)	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)

[^]Klinisk studie id: NCT01732627

[#]Klinisk studie id: NCT04142242

N: antall personer i fullstendige analysesett for varighet (FAS3) med valide serologiske resultater.

[§] etter primærdose = D30 MET44

[#] før boosterdose = D0 MEQ00066

95 % KI av den enkelte andelen beregnet fra den eksakte binomialmetoden.

Boosterrespons hos ungdom og voksne på minst 15 år som er primet med andre MenACWY-vaksiner
 MET56-studien (NCT02752906) sammenlignet immunogenisiteten til en boosterdose av MenQuadfi med en boosterdose av MenACWY-DT hos studiedeltagere ≥ 15 år og primet med kvadrivalent meningokokk konjugatvaksine (MenACWY-CRM (11,3 % av studiedeltagere) eller MenACWY-DT (86,3 % av studiedeltagere)) 4 til 10 år tidligere.

Ved baseline var hSBA serobeskyttelse og GMT sammenlignbare for serogrupperne A, C, W og Y.

Tabell 14: Sammenligning av baktericid antistoffrespons på MenQuadfi og MenACWY-DT 30 dager etter boostervaksinering hos personer på minst 15 år som er primet med MenACWY-CRM eller MenACWT-DT 4-10 år tidligere (MET56-studien*)

Endepunkt etter serogruppe	MenQuadfi (95 % KI)		MenACWY-DT (95 % KI)	
<u>A</u>	N=384		N=389	
<u>% $\geq 1:8$ (Serobeskyttelse)</u>	<u>100,0</u>	<u>(99,0; 100,0)</u>	<u>99,0</u>	<u>(97,4; 99,7)</u>
<u>% Serorespons**</u>	<u>92,2</u>	<u>(89,0; 94,7)</u>	<u>87,1</u>	<u>(83,4; 90,3)</u>
<u>hSBA GMT</u>	<u>497</u>	<u>(436; 568)</u>	<u>296</u>	<u>(256; 343)</u>
<u>C</u>	N=384		N=389	
<u>% $\geq 1:8$ (Serobeskyttelse)</u>	<u>99,5</u>	<u>(98,1; 99,9)</u>	<u>99,0</u>	<u>(97,4; 99,7)</u>
<u>% Serorespons**</u>	<u>97,1</u>	<u>(94,9; 98,6)</u>	<u>91,8</u>	<u>(88,6; 94,3)</u>
<u>hSBA GMT</u>	<u>2618</u>	<u>(2227; 3078)</u>	<u>599</u>	<u>(504; 711)</u>
<u>W</u>	N=384		N=389	
<u>% $\geq 1:8$ (Serobeskyttelse)</u>	<u>100,0</u>	<u>(99,0; 100,0)</u>	<u>99,7</u>	<u>(98,6; 100,0)</u>
<u>% Serorespons**</u>	<u>98,2</u>	<u>(96,3; 99,3)</u>	<u>90,7</u>	<u>(87,4; 93,4)</u>
<u>hSBA GMT</u>	<u>1747</u>	<u>(1508; 2025)</u>	<u>723</u>	<u>(614; 853)</u>
<u>Y</u>	N=384		N=389	
<u>% $\geq 1:8$ (Serobeskyttelse)</u>	<u>99,7</u>	<u>(98,6; 100,0)</u>	<u>99,5</u>	<u>(98,2; 99,9)</u>
<u>% Serorespons**</u>	<u>97,4</u>	<u>(95,3; 98,7)</u>	<u>95,6</u>	<u>(93,1; 97,4)</u>
<u>hSBA GMT</u>	<u>2070</u>	<u>(1807; 2371)</u>	<u>811</u>	<u>(699; 941)</u>

* Klinisk studie id. NCT02752906

N: antall studiedeltagere i per-protokoll analysesett med valide serologiske resultater.

95% KI av den enkelte andelen beregnet fra den eksakte binomialmetoden.

** Kriterium for non-inferiority møtt.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen under 12 måneder (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ingen farmakokinetiske studier har blitt utført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske sikkerhetsdata indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på en studie av utviklings- og reproduksjonstoksisitet hos hunnkaniner.

Administrering av MenQuadfi til hunnkaniner ved full human dose viste ingen påvirkning på parring, fertilitet hos hunndyr, ikke teratogent potensiale og ingen påvirkning på pre- eller postnatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Natriumacetat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

Stabilitetsdata indikerer at vaksinekomponentene er stabile ved temperaturer opptil 25 °C i 72 timer. Etter dette bør MenQuadfi brukes eller kastes. Disse dataene er kun ment som veiledning til helsepersonell ved temperaturavvik.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Oppløsning i et klart type I hetteglass av borsilikat, med en 13 mm klorbutyl-propp og forsegling som kan vippes av.

Pakning med 1, 5 eller 10 endose (0,5 ml) hetteglass.

Pakning med 1 endose (0,5 ml) hetteglass sammen med en tom luer-lok sprøyte (polykarbonat) med stempelpropp (syntetisk elastomer) til engangsbruk, og 2 separate kanyler (rustfritt stål) med kanylebeskytter (polypropylen).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før administrering skal vaksinen undersøkes visuelt for partikler og/eller fysiske forandringer (eller misfarging). Dersom slike forandringer oppdages, skal vaksinen kasseres.

Tilberedning

Pakning med 1, 5 eller 10 endose (0,5 ml) hetteglass

Fjern forseglingen fra hetteglasset ved å vippe den av. Bruk egnet sprøyte og kanyle og trekk opp 0,5 ml oppløsning fra hetteglasset. Sørg for at det ikke er noen luftbobler til stede før injeksjon.

Pakning med 1 endose (0,5 ml) hetteglass sammen med en tom sprøyte til engangsbruk og 2 kanyler

Instruksjoner for luer-lok sprøyte:

Kanylen festes på sprøyten ved å skru den forsiktig med klokken til motstand kjennes. Før injeksjon fjernes forseglingen og 0,5 ml oppløsning trekkes opp fra hetteglasset. Sørg for at det ikke er noen luftbobler til stede. Bruk en ny kanyle til å administrere vaksinen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. november 2020.

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Sanofi Pasteur Inc.
One Discovery Drive
Swiftwater PA 18370
USA

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

MenQuadfi, injeksjonsvæske, oppløsning
Vaksine mot meningokokkinfeksjon gruppe A, C, W og Y (konjugert)
MenACWY

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver dose (0,5 ml) inneholder 10 mikrogram polysakkarid av *Neisseria meningitidis* gruppe: A, C, W og Y (konjugert til 55 mikrogram tetanustoksoid bærerprotein).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, natriumacetat, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 endose hetteglass (0,5 ml)
5 endose hetteglass (0,5 ml)
1 endose hetteglass (0,5 ml) + 1 sprøyte + 2 kanyler
10 endose hetteglass (0,5 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intramuskulær bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1483/001 - 1 endose hetteglass
EU/1/20/1483/002 - 5 endose hetteglass
EU/1/20/1483/003 - 1 endose hetteglass + 1 tom sprøyte til engangsbruk + 2 kanyler
EU/1/20/1483/004 - 10 endose hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

MenQuadfi inj.
Men A, C, W, Y
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose (0,5 ml)

6. ANNET

Sanofi Pasteur

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

MenQuadfi, injeksjonsvæske, oppløsning

Vaksine mot meningokokkgruppe A, C, W og Y (konjugert)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg eller barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Denne vaksinen er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi den videre til andre.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva MenQuadfi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får MenQuadfi
3. Hvordan du får MenQuadfi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer MenQuadfi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva MenQuadfi er og hva det brukes mot

MenQuadfi (MenACWY) er en vaksine som kan bli gitt til barn fra 1 års alder, ungdom og voksne.

MenQuadfi bidrar til å beskytte mot infeksjoner forårsaket av en type bakterier som heter "*Neisseria meningitidis*", spesifikt mot type A, C, W og Y.

Neisseria meningitidis bakterier (også kalt meningokokker) kan smitte fra person til person og kan forårsake alvorlige og noen ganger livstruende sykdommer som:

- meningitt (hjernehinnebetennelse) – en betennelse i vevet som omgir hjernen og ryggmargen,
- septikemi – infeksjon i blodet.

Begge infeksjonene kan resultere i alvorlig sykdom med langvarig påvirkning eller potensielt død.

MenQuadfi skal brukes i overensstemmelse med offisielle nasjonale retningslinjer.

Hvordan vaksinen virker

MenQuadfi virker ved å stimulere det naturlige forsvarssystemet (immunforsvaret) hos den vaksinerte personen, slik at det produserer beskyttende antistoffer mot bakterien.

MenQuadfi gir bare beskyttelse mot sykdom forårsaket av *Neisseria meningitidis* type A, C, W og Y.

- Den beskytter ikke mot infeksjoner forårsaket av andre typer *Neisseria meningitidis*.
- Den beskytter ikke mot meningitt eller septikemi forårsaket av andre bakterier eller virus.

2. Hva du må vite før du får MenQuadfi

Ikke ta MenQuadfi hvis du eller barnet ditt

- er allergisk overfor virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i denne vaksinen (listet opp i avsnitt 6) eller har opplevd en allergisk reaksjon mot denne vaksinen tidligere.

Hvis du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du eller barnet ditt får MenQuadfi.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før vaksinerings med MenQuadfi hvis du eller barnet ditt har:

- en infeksjon med høy feber (over 38 °C). Vaksinerings vil da utsettes til du har blitt bedre. Det er ikke nødvendig å utsette vaksinerings ved en mindre infeksjon, som for eksempel forkjølelse. Snakk uansett med lege, apotek eller sykepleier først.
- et blødningsproblem eller lett får blåmerker.
- besvimt tidligere ved en injeksjon. Besvimelse og eventuelt fall kan forekomme (som regel hos ungdom) etter, eller til og med før en injeksjon med sprøyte.
- nedsatt immunforsvar (for eksempel på grunn av hiv-infeksjon, annen sykdom eller legemidler som påvirker immunforsvaret). Da kan det hende at du eller barnet ditt ikke får fullt utbytte av MenQuadfi.

Hvis noe av dette gjelder for deg eller barnet ditt (eller du er usikker), bør du snakke med lege, apotek eller sykepleier før du eller barnet ditt får MenQuadfi.

Som for alle vaksiner kan det hende at MenQuadfi ikke gir fullstendig beskyttelse hos alle som vaksineres.

Andre legemidler og MenQuadfi

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre vaksiner eller legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

Snakk spesielt med lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt bruker legemidler som påvirker immunforsvaret, slik som:

- høydose kortikosteroider
- cellegift

MenQuadfi kan bli gitt samtidig med andre vaksiner ved samme anledning, men de vil bli gitt på forskjellige injeksjonssteder. Dette inkluderer vaksiner mot meslinger, kuma, røde hunder, vannkopper, difteri, stivkrampe, kikhoste, polio, *Haemophilus influenzae* type b, hepatitt B, pneumokokkinfeksjon, humant papillomavirusinfeksjon og *Neisseria meningitidis* type B.

Graviditet og amming

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får MenQuadfi dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er usannsynlig at MenQuadfi påvirker evnen til å kjøre bil, sykle eller bruke maskiner. Du må imidlertid ikke kjøre bil, sykle eller bruke maskiner dersom du føler deg uvel.

MenQuadfi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, dvs. i praksis 'natriumfritt'.

3. Hvordan du får MenQuadfi

Lege eller sykepleier vil gi deg MenQuadfi som en injeksjon på 0,5 ml i en muskel. Den blir satt i overarmen eller låret avhengig av alder og hvor mye muskelmasse du eller barnet ditt har.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan MenQuadfi forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dersom du eller barnet ditt får noen av disse symptomene etter vaksinerings;

- kløende hudutslett
- kortpustethet
- hevelse i ansikt eller tunge

Kontakt lege umiddelbart. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.

Mulige bivirkninger hos barn fra 12 til 23 måneder:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 barn)

- ømhet, rødhet eller hevelse på injeksjonsstedet
- irritabilitet
- gråting
- tap av appetitt
- søvnighet

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 barn)

- feber
- oppkast
- diaré

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- søvnproblemer
- elveblest
- kløe, blåmerker, hardhet eller utslett på injeksjonsstedet

Mulige bivirkninger hos barn (over 2 år), ungdom og voksne:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- smerter på injeksjonsstedet
- muskelsmerter
- hodepine
- generell følelse av uvelhet

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- rødhet eller hevelse på injeksjonsstedet
- feber

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- kløe, varme, blåmerker eller utslett på injeksjonsstedet
- oppkast

- svimmelhet
- kvalme
- fatigue (tretthet)

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

- forstørrede lymfeknuter
- diaré, magesmerter
- elveblest, kløe, utslett
- smerter i armer eller ben
- frysninger, smerter i armhulen
- hardhet på injeksjonsstedet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer MenQuadfi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke denne vaksinen etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av MenQuadfi

En dose (0,5 ml) inneholder:

- Virkestoffer er:

- <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe A polysakkarid ¹	10 mikrogram
- <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe C polysakkarid ¹	10 mikrogram
- <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe Y polysakkarid ¹	10 mikrogram
- <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe W polysakkarid ¹	10 mikrogram
- ¹ Konjugert til tetanustoksoid-bærerprotein	55 mikrogram
- Andre innholdsstoffer er
 - natriumklorid
 - natriumacetat
 - vann til injeksjonsvæsker

Hvordan MenQuadfi ser ut og innholdet i pakningen

MenQuadfi er en klar fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning.

MenQuadfi er tilgjengelig i pakninger på 1, 5 eller 10 endose hetteglass (0,5 ml) og i pakning med 1 endose hetteglass (0,5 ml) sammen med 1 tom sprøyte til engangsbruk og 2 kanyler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel.: +372 640 10 30

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Tel : +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel.: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

United Kingdom (Nord-Irland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.