

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to cepivo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

MenQuadfi raztopina za injiciranje

Konjugirano cepivo proti meningokokom skupin A, C, W in Y

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (0,5 ml) vsebuje:

|  |                |
|--|----------------|
| Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine A <sup>1</sup> | 10 mikrogramov |
| Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine C <sup>1</sup> | 10 mikrogramov |
| Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine Y <sup>1</sup> | 10 mikrogramov |
| Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> skupine W <sup>1</sup> | 10 mikrogramov |

<sup>1</sup> Vežan na nosilno beljakovino tetanusnega toksoida 55 mikrogramov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo MenQuadfi je indicirano za aktivno imunizacijo posameznikov, starih 12 mesecev ali več, proti invazivni meningokokni bolezni, ki jo povzroča *Neisseria meningitidis* seroloških skupin A, C, W in Y.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z razpoložljivimi uradnimi priporočili.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Osnovno cepljenje:

- Osebe v starosti 12 mesecev ali več: en enkratni odmerek (0,5 ml).

Obnovitveno cepljenje:

- Enkratni 0,5 mililitrski odmerek cepiva MenQuadfi je mogoče uporabiti za obnovitveno cepljenje oseb, ki so v preteklosti prejele cepivo proti meningokokom, ki je vsebovalo iste serološke skupine (glejte poglavje 5.1).
- Podatki o dolgoročni persistenci protiteles po cepljenju s cepivom MenQuadfi so na voljo za obdobje 7-ih let po cepljenju (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

- Trenutno ni podatkov, ki bi kazali potrebo (ali primerni čas) za obnovitveni odmerek cepiva MenQuadfi (glejte poglavje 5.1).

#### *Druga pediatrična populacija*

Varnost in imunogenost cepiva MenQuadfi pri osebah, mlajših od 12 mesecev, še nista ugotovljeni.

#### Način uporabe

Le za intramuskularno injiciranje, po možnosti v deltoidno mišico ali v anterolateralni del stegna, odvisno od prejemnikove starosti in mišične mase.

Za navodila o ravnanju s cepivom pred uporabo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali po predhodni uporabi cepiva, ki vsebuje enake sestavine.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Cepiva MenQuadfi se ne sme injicirati subkutano, intravaskularno ali intradermalno.

Dobra klinična praksa je, da se pred cepljenjem vzame zdravstvena anamneza (zlasti o prejšnjih cepljenih in morebitnih neželenih učinkih) in opravi klinični pregled.

#### Preobčutljivost

Tako kot velja za vsa cepiva za injiciranje, morata biti vedno na voljo ustrezna medicinska oskrba in nadzor za primer, da se po dajanju cepiva pojavi anafilaktična reakcija.

#### Sočasne bolezni

Cepljenje je treba odložiti pri osebah z akutno, hudo febrilno boleznijo. Blažja okužba, npr. prehlad, ni razlog za odložitev cepljenja.

#### Sinkopa

Sinkopa (omedlevica) in druge reakcije, povezane z anksioznostjo, se lahko pojavijo po vsakem cepljenju ali celo pred njim kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. Vpeljani morajo biti postopki za preprečitev padcev ali poškodb ter za obvladanje sinkope.

#### Trombocitopenija in motnje koagulacije

Cepivo MenQuadfi je treba previdno dajati osebam s trombocitopenijo ali kakšno motnjo koagulacije, ki bi lahko bila kontraindikacija za intramuskularno injiciranje, razen če možna korist cepiva jasno odtehta tveganje njegove uporabe.

#### Zaščita

Cepivo MenQuadfi zaščiti le proti *Neisseria meningitidis* skupin A, C, W in Y, ne ščiti pa pred drugimi skupinami *Neisseria meningitidis*.

Tako kot velja za vsa cepiva, tudi cepljenje s cepivom MenQuadfi ne zaščiti nujno vseh prejemnikov tega cepiva.

Pri cepivu MenQuadfi in pri drugih štirivalentnih cepivih proti meningokokom so poročali o upadanju titrov baktericidnih protiteles proti serološki skupini A, določenih v preskusu z uporabo humanega komplementa (hSBA). Klinični pomen tega opažanja ni znan. Če pa je pri posamezniku mogoče pričakovati posebno tveganje za izpostavljenost serološki skupini A in je odmerek cepiva MenQuadfi prejel pred več kot približno enim letom, je mogoče razmisliti o uporabi obnovitvenega odmerka.

Po enkratnem odmerku cepiva MenQuadfi pri malčkih, ki so predhodno kot dojenčki prejeli konjugirano cepivo proti meningokokom serološke skupine C (MenC-CRM), so opažali manjše geometrične srednje titre (GST) hSBA proti serološki skupini A. Deleži serološke zaščite so bili med terapevtskimi skupinami kljub temu primerljivi (glejte poglavje 5.1). Klinični pomen tega opažanja ni znan. Ta vidik bi bilo morda treba upoštevati pri osebah, ki imajo veliko tveganje za okužbo z MenA in so v prvem letu življenja prejele cepivo MenC-CRM.

#### Imunska pomanjkljivost

Pričakovati je mogoče, da ustrezen imunski odziv ne bo dosežen pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, in pri imunsko oslabeledih bolnikih (glejte poglavje 4.5). Osebe s podedovanim pomanjkanjem komplementa (npr. pomanjkanjem C5 ali C3) in osebe, zdravljene z zdravili, ki zavirajo terminalno aktivacijo komplementa (npr. eklizumab), imajo večje tveganje za invazivno bolezen zaradi *Neisseria meningitidis* skupin A, C, W in Y, tudi če se jim po cepljenju s cepivom MenQuadfi razvijejo protitelesa. Podatkov o imunsko oslabeledih bolnikih ni.

#### Cepljenje proti tetanusu

Cepljenje s cepivom MenQuadfi ni nadomestilo za redno cepljenje proti tetanusu.

Sočasna uporaba cepiva MenQuadfi skupaj s cepivom, ki vsebuje tetanusni toksoid, ne poslabša odziva na tetanusni toksoid in ne vpliva na varnost.

#### Vsebnost natrija

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Uporaba z drugimi cepivi

V primeru sočasne uporabe z drugimi cepivi je treba cepiva injicirati na drugi okončini in z ločenimi brizgami.

V starosti od 12 do 23 mesecev se lahko cepivo MenQuadfi uporablja sočasno s cepivom proti ošpicam, mumpsu, rdečkam (OMR) in noricam (N), kombiniranimi cepivi proti davici, tetanusu in pertusisu (z brezcelično komponento) (DTaP), vključno s kombinacijo cepiv DTaP in cepiva proti hepatitisu B (HBV), inaktiviranega cepiva proti poliovirusu (IPV) ali *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib), na primer s cepivom DTaP-IPV-HB-Hib (Hib, konjugiran na tetanusni toksoid) ter 13-valentnim polisaharidnim konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV-13).

V starosti od 10 do 17 let je mogoče cepivo MenQuadfi uporabiti sočasno s cepivom proti davici, tetanusu in pertusisu (z brezcelično komponento) (adsorbirano, z zmanjšano vsebnostjo antigena/antigenov) (Tdap) in cepivom proti humanemu papilomavirusu (rekombinantno, adsorbirano) (HPV).

Sočasna uporaba cepiva proti meningokokom serološke skupine B ni vplivala na imunski odziv na cepivo MenQuadfi.

Cepivo MenQuadfi je mogoče dati sočasno s cepivom PCV-13. Pri sočasnem dajanju so na 30. dan po cepljenju opazili manjše GST hSBA za serološko skupino A.

Klinični pomen tega opažanja ni znan. Pri otrocih v starosti od 12 do 23 mesecev z velikim tveganjem za bolezen s serološko skupino A, se lahko zaradi previdnosti razmisli o ločenem cepljenju s cepivom MenQuadfi in cepivom PCV-13.

Otroci, ki še niso prejeli cepiva proti meningokokom, stari od 10 do 17 let, so imeli neinferioren odziv na PT in nižji odziv protiteles na FHA, PRN in FIM, če so cepivo Tdap prejeli sočasno s cepivom MenQuadfi in HPV, v primerjavi s sočasno uporabo samo s cepivom proti HPV. Klinični pomen opaženega nižjega odziva na antigene pertusisa, ki je zabeležen tudi pri drugih konjugiranih štirivalentnih cepivih proti meningokokom, ni znan.

Sočasno uporabljena cepiva je treba vedno injicirati na različnih mestih in po možnosti kontralateralno.

Sočasne uporabe cepiva MenQuadfi in drugih cepiv, razen zgoraj naštetih, niso raziskali.

#### Uporaba s sistemskimi imunosupresivnimi zdravili

Pričakovati je mogoče, da pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, ustrezen imunski odziv ne bo dosežen (glejte tudi poglavje 4.4).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi cepiva MenQuadfi pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede vpliva na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Cepivo MenQuadfi se sme med nosečnostjo uporabiti le, če pričakovana korist za mater odtehta možna tveganja, tudi tveganja za plod.

#### Dojenje

Ni znano, ali se cepivo MenQuadfi pri človeku izloča v materinem mleku. Cepivo MenQuadfi se sme med obdobjem dojenja uporabiti le, če možne koristi odtehtajo možna tveganja.

#### Plodnost

Študijo toksičnosti za razvoj in vpliv na razmnoževanje so izvedli na samicah kuncev. Učinkov na parjenje ali plodnost samic ni bilo. Študije o vplivu na plodnost pri samcih niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Cepivo MenQuadfi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, toda nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, "Neželeni učinki", lahko prehodno poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnih značilnosti

Varnost enkratnega odmerka cepiva MenQuadfi pri osebah, starih 12 mesecev ali več, so ocenili v sedmih randomiziranih, z učinkovino kontroliranih multicentričnih ključnih študijah. V teh študijah je skupno 6.308 preiskovancev prejelo ali osnovni odmerek (N = 5.906) ali obnovitveni odmerek (N = 402) cepiva MenQuadfi in so bili vključeni v analize varnosti. To celotno število je vključevalo 1.389 malčkov v starosti od 12 do 23 mesecev, 498 otrok v starosti od 2 do 9 let, 2.289 mladostnikov v starosti od 10 do 17 let, 1.684 odraslih v starosti od 18 do 55 let, 199 starejših odraslih v starosti od 56 do 64 let in 249 starejših oseb v starosti 65 let ali več. Od teh je 392 mladostnikov prejelo cepivo MenQuadfi sočasno s Tdap in HPV, 589 malčkov pa je prejelo cepivo MenQuadfi sočasno z OMR+N (N = 189), DTaP-IPV-HB-Hib (N = 200) ali PCV-13 (N = 200).

Najpogostejša poročana neželena učinka v 7 dneh po cepljenju z enkratnim odmerkom cepiva MenQuadfi samega pri malčkih v starosti od 12 do 23 mesecev sta bila razdražljivost (36,7 %) in občutljivost na mestu injiciranja (30,6 %), v starosti 2 leti ali več pa bolečina na mestu injiciranja (38,7 %) in mialgija (30,5 %). Ti neželeni učinki so bili večinoma blagi ali zmerni.

Deleži neželenih učinkov po obnovitvenem odmerku cepiva MenQuadfi pri mladostnikih in odraslih, starih vsaj 15 let, so bili primerljivi tistim pri mladostnikih in odraslih, ki so prejeli osnovni odmerek cepiva MenQuadfi.

Deleži neželenih učinkov v 7 dneh po cepljenju so bili med malčki primerljivi, če je bilo cepivo OMR+N uporabljeno sočasno s cepivom MenQuadfi ali brez njega in če je bilo cepivo DTaP-IPV-HB-Hib uporabljeno s cepivom MenQuadfi ali brez njega. V celoti so bili deleži neželenih učinkov večji pri malčkih, ki so sočasno s cepivom MenQuadfi prejeli cepivo PCV-13 (36,5 %), kot pri malčkih, ki so prejeli samo cepivo PCV-13 (17,2 %).

V eni dodatni klinični študiji so mladostniki in odrasli v starosti od 13 do 26 let, ki so pred 3 do 6 leti prejeli osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi, sočasno prejeli cepivi proti meningokokom serološke skupine B (MenB), Trumenba (N = 93) ali Bexsero (N = 92). Deleži in izrazitost sistemskih reakcij v 7 dneh po cepljenju so bili večji, če je bilo cepivo MenQuadfi uporabljeno sočasno s cepivom MenB, kot če je bilo cepivo MenQuadfi uporabljeno samostojno. Najpogostejša sistemska reakcija je bila mialgija; bila je blaga in je bila pogostejša med mladostniki in odraslimi, ki so sočasno prejeli cepivi MenQuadfi in MenB (Trumenba 65,2 %; Bexsero, 63 %), kot med tistimi, ki so prejeli samo cepivo MenQuadfi (32,8 %).

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednje neželene učinke, kot so navedeni spodaj, so ugotovili v kliničnih študijah cepiva MenQuadfi, uporabljenega samega, pri osebah, starih 2 leti ali več. Varnostne značilnosti pri malčkih v starosti od 12 do 23 mesecev so prikazane v poglavju Pediatrična populacija.

Neželeni učinki so navedeni v skladu z naslednjimi kategorijami pogostnosti:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),

občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1: Povzetek neželenih učinkov po uporabi cepiva MenQuadfi v kliničnih preskušanjih pri osebah, starih 2 leti ali več**

| Organski sistem po MedDRA                             | Pogostnost                  | Neželeni učinki   |
|---|-----------------------------|---|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                  | Redki                       | Limfadenopatija   |
| Bolezni živčevja                                      | Zelo pogosti                | Glavobol  |
|   | Občasni                     | Omotica   |
| Bolezni prebavil                                      | Občasni                     | Bruhanje, navzea  |
|   | Redki                       | Driska, bolečine v želodcu                                  |
| Bolezni kože in podkožja                              | Redki                       | Urtikarija, srbenje, izpuščaj                               |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | Zelo pogosti                | Mialgija  |
|   | Redki                       | Bolečina v okončini   |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | Zelo pogosti                | Splošno slabo počutje                                       |
|   |                             | Bolečina na mestu injiciranja                               |
|   | Pogosti                     | Zvišana telesna temperatura                                 |
|   |                             | Na mestu injiciranja: oteklost, eritem                      |
|   | Občasni                     | Utrujenost  |
|   |                             | Na mestu injiciranja: srbenje, toplota, podplutba, izpuščaj |
| Redki   | Mrzlica, bolečina v pazduhi |   |
|   |                             | Na mestu injiciranja: zatrdlina                             |

Pediatrična populacija

Varnostne značilnosti cepiva MenQuadfi pri otrocih in mladostnikih v starosti od 2 do 17 let so bile na splošno primerljive tistim pri odraslih. O eritemu in oteklini na mestu injiciranja cepiva MenQuadfi so pogosteje poročali pri otrocih v starosti od 2 do 9 let (zelo pogosto) kot v starejših starostnih skupinah.

Pri malčkih v starosti od 12 do 23 mesecev so o eritemu in oteklini na mestu injiciranja cepiva MenQuadfi (zelo pogosto), o bruhanju (pogosto) in driski (pogosto) poročali pogosteje kot v starejših starostnih skupinah. Med kliničnimi preskušnji so pri malčkih po uporabi cepiva MenQuadfi zelo pogosto ali pogosto poročali o naslednjih dodatnih reakcijah, kot so navedene v preglednici 2:

**Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov po uporabi cepiva MenQuadfi v kliničnih preskušanjih pri osebah, starih od 12 do 23 mesecev**

| Organski sistem po MedDRA                       | Pogostnost   | Neželeni učinki   |
|---|--------------|---|
| Presnovne in prehranske motnje                  | Zelo pogosti | Izguba apetita  |
| Psihiatrične motnje                             | Zelo pogosti | Razdražljivost  |
|   | Občasni      | Nespečnost  |
| Bolezni živčevja                                | Zelo pogosti | Zaspanost   |
| Bolezni prebavil                                | Pogosti      | Bruhanje, driska  |
| Bolezni kože in podkožja                        | Občasni      | Urtikarija  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | Zelo pogosti | Nenormalen jok  |
|   |              | Na mestu injiciranja: občutljivost/bolečina, eritem, oteklost |

|  |         |  |
|--|---------|--|
|  | Pogosti | Zvišana telesna temperatura                                    |
|  | Občasni | Na mestu injiciranja: pruritus, zatrdlina, podplutbe, izpuščaj |

### Starejša populacija

V celoti so v 7 dneh po cepljenju z enkratnim odmerkom cepiva MenQuadfi pri starejših odraslih (starih 56 let ali več) opazali enake neželene učinke na mestu injiciranja in sistemske neželene učinke, toda z manjšo pogostnostjo kot pri mlajših odraslih (starih od 18 do 55 let); izjema je srbenje na mestu injiciranja, ki je bilo pri starejših odraslih pogosto. Ti neželeni učinki so bili večinoma blagi ali zmerni.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih cepiva po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji cepiva. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku cepiva na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ker je cepivo MenQuadfi na voljo v viali z enkratnim odmerkom, je preveliko odmerjanje zelo malo verjetno. V primeru prevelikega odmerjanja sta priporočljiva spremljanje vitalnih funkcij in morebitno simptomatsko zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: cepiva proti meningokokom

Oznaka ATC: J07AH08

#### Mehanizem delovanja

Antikapsularna protitelesa proti meningokokom ščitijo pred meningokoknimi boleznimi z baktericidnim delovanjem prek komplemента.

Cepivo MenQuadfi povzroči nastanek baktericidnih protiteles, specifičnih za kapsularne polisaharide *Neisseria meningitidis* seroloških skupin A, C, W in Y.

#### Imunogenost

Imunogenost enkratnega odmerka cepiva MenQuadfi za osnovno (primarno) cepljenje malčkov (v starosti od 12 do 23 mesecev), otrok in mladostnikov (v starosti od 2 do 17 let), odraslih (v starosti od 18 do 55 let) in starejših odraslih (v starosti 56 let ali več) so ocenili v 6 ključnih študijah in v eni dodatni študiji pri malčkih (starih od 12 do 23 mesecev). Imunogenost enkratnega odmerka cepiva MenQuadfi za obnovitveno cepljenje (v starosti od 15 do 55 let) pa so ocenili v eni ključni študiji. Poleg tega so persistenco protiteles po osnovnem (primarnem) cepljenju in imunogenost obnovitvenega odmerka ocenili v treh študijah pri otrocih (starih od 4 do 5 let), pri mladostnikih in odraslih (v starosti 13 do 26 let) in pri starejših odraslih (v starosti  $\geq 59$  let).

Analize primarne imunogenosti so izvedli z merjenjem baktericidne aktivnosti v serumu (SBA) z uporabo človeškega seruma kot vira eksogenega komplemента (hSBA). Podatki o kunčem komplementu (rSBA) so na voljo za podskupine v vseh starostnih skupinah in na splošno sledijo trendom, opaženim v podatkih



o človeškem komplementu (hSBA). Poleg tega so primarno imunogenost, merjeno s hSBA in rSBA za serološko skupino C, pri vseh preiskovancih ocenili v študiji MEQ00065 [NCT03890367].

Na voljo so klinični podatki o persistenciodziva protiteles  $\geq 3$  leta po osnovnem (primarnem) cepljenju s cepivom MenQuadfi pri otrocih (v starosti 4 do 5 let), pri mladostnikih in odraslih (v starosti 13 do 26 let) in pri starejših odraslih (v starosti  $\geq 59$  let). Za te bolnike so na voljo tudi klinični podatki o obnovitvenem cepljenju s cepivom MenQuadfi.

#### Imunogenost pri malčkih v starosti od 12 do 23 mesecev

Imunogenost pri preiskovancih v starosti od 12 do 23 mesecev so ocenili v treh kliničnih študijah (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371] in MEQ00065 [NCT03890367]).

Študijo MET51 so izvedli pri preiskovancih, ki bodisi predhodno še niso prejeli cepiva proti meningokokom bodisi so v prvem letu življenja že prejeli monovalentno konjugirano cepivo proti meningokokom C (glejte preglednico 3).

#### **Preglednica 3: Primerjava odzivov baktericidnih protiteles na cepivo MenQuadfi in cepivo MenACWY-TT 30 dni po cepljenju preiskovancev, starih od 12 do 23 mesecev, in sicer ali samo predhodno necepljenih s cepivom proti meningokokom ali kombinirano (še necepljeni + predhodno cepljeni z MenC) (študija MET51\*)**

| Opazovani dogodek po serološki skupini | Cepivo MenQuadfi (95 % IZ) Še necepljeni | Cepivo MenACWY-TT (95 % IZ) Še necepljeni | Cepivo MenQuadfi (95 % IZ) Kombinirano (še necepljeni + predhodno cepljeni z MenC) | Cepivo MenACWY-TT (95 % IZ) Kombinirano (še necepljeni + predhodno cepljeni z MenC) |
|--|--|---|--|---|
| A                                      | N = 293                                  | N = 295                                   | N = 490  | N = 393-394   |
| % $\geq 1:8$ (serološka zaščita)**     | 90,8<br>(86,9; 93,8)                     | 89,5<br>(85,4; 92,7)                      | 90,4<br>(87,4; 92,9)   | 91,6<br>(88,4; 94,2)  |
| % serološkega odziva                   | 76,8<br>(71,5; 81,5)                     | 72,5<br>(67,1; 77,6)                      | 76,5<br>(72,5; 80,2)   | 77,1<br>(72,6; 81,2)  |
| GST hSBA                               | 28,7<br>(25,2; 32,6)                     | 28,0<br>(24,4; 32,1)                      | 29,9<br>(26,9; 33,2)   | 34,5<br>(30,5; 39,0)  |
| C                                      | N = 293                                  | N = 295                                   | N = 489  | N = 393-394   |
| % $\geq 1:8$ (serološka zaščita)**     | 99,3<br>(97,6; 99,9)                     | 81,4<br>(76,4; 85,6)                      | 99,2<br>(97,9; 99,8)   | 85,5<br>(81,7; 88,9)  |
| % serološkega odziva                   | 98,3<br>(96,1; 99,4)                     | 71,5<br>(66,0; 76,6)                      | 97,1<br>(95,2; 98,4)   | 77,4<br>(72,9; 81,4)  |
| GST hSBA                               | 436<br>(380; 500)                        | 26,4<br>(22,5; 31,0)                      | 880<br>(748; 1035)   | 77,1<br>(60,7; 98,0)  |
| W                                      | N = 293                                  | N = 296                                   | N = 489  | N = 393-394   |

| Opazovani dogodek po serološki skupini | Cepivo MenQuadfi (95 % IZ) Še necepljeni | Cepivo MenACWY-TT (95 % IZ) Še necepljeni | Cepivo MenQuadfi (95 % IZ) Kombinirano (še necepljeni + predhodno cepljeni z MenC) | Cepivo MenACWY-TT (95 % IZ) Kombinirano (še necepljeni + predhodno cepljeni z MenC) |
|--|--|---|--|---|
| % $\geq 1:8$ (serološka zaščita)**     | 83,6<br>(78,9; 87,7)                     | 83,4<br>(78,7; 87,5)                      | 84,9<br>(81,4; 87,9)   | 84,0<br>(80,0; 87,5)  |
| % serološkega odziva                   | 67,6<br>(61,9; 72,9)                     | 66,6<br>(60,9; 71,9)                      | 70,8<br>(66,5; 74,8)   | 68,4<br>(63,6; 73,0)  |
| GST hSBA                               | 22,0<br>(18,9; 25,5)                     | 16,4<br>(14,4; 18,6)                      | 24,4<br>(21,8; 27,5)   | 17,7<br>(15,8; 19,8)  |
| Y                                      | N = 293                                  | N = 296                                   | N = 488-490  | N = 394-395   |
| % $\geq 1:8$ (serološka zaščita)**     | 93,2<br>(89,7; 95,8)                     | 91,6<br>(87,8; 94,5)                      | 94,3<br>(91,8; 96,2)   | 91,6<br>(88,5; 94,2)  |
| % serološkega odziva                   | 81,9<br>(77,0; 86,1)                     | 79,1<br>(74,0; 83,5)                      | 84,8<br>(81,3; 87,9)   | 78,9<br>(74,6; 82,9)  |
| GST hSBA                               | 38,0<br>(33,0; 43,9)                     | 32,2<br>(28,0; 37,0)                      | 41,7<br>(37,5; 46,5)   | 31,9<br>(28,4; 36,0)  |

\* Identifikator kliničnega preskušanja NCT02955797.

N: število preiskovancev v naboru za analizo po-protokolu, ki so imeli veljavne serološke rezultate. Število udeležencev se razlikuje glede na časovne točke in serološko skupino.

95 % IZ posameznega deleža, izračunan po eksaktni binomski metodi.

\*\* Izpolnjeno merilo neinferiornosti.

#### *Odziv preiskovancev, predhodno cepljenih s konjugiranimi cepivi MenC v prvem letu življenja:*

V študiji MET51 (NCT02955797) je imela večina malčkov (starih od 12 do 23 mesecev), ki so prejeli monovalentno konjugirano cepivo proti meningokoku C, 30. dan po cepljenju titre hSBA  $\geq 1:8$  v skupini MenQuadfi (N = 198) ( $\geq 86,7\%$ ) in v skupini MenACWY TT (N = 99) ( $\geq 85,7\%$ ). Ti malčki so kot dojenčki prejeli cepivo MenC TT ali MenC CRM. Stopnje serološke zaščite po cepljenju so bile med MenQuadfi in MenACWY-TT primerljive za vse serološke skupine, ne glede katero od dveh monovalentnih konjugiranih cepiv proti meningokoku C je bilo uporabljeno za primarno cepljenje.

Med preiskovanci, ki so primarno dobili MenC-CRM, so bili GST za serološko skupino A v skupini s cepivom MenQuadfi (n = 49) nižji kot v skupini s cepivom MenACWY-TT (n = 25) [12,0 (8,23, 17,5) v primerjavi z 42,2 (25,9; 68,8)]. Po uporabi cepiva Menquadfi so bili deleži serološke zaščite (titri hSBA  $\geq 1:8$ ) pri preiskovancih, ki so primarno prejeli cepivo MenC-CRM, nižji, toda za serološki skupini A in W še vedno primerljivi s tistimi v skupini s cepivom MenACWY-TT [A: 68,8 % (53,7; 81,3) v primerjavi s 96,0 % (79,6; 99,9), W: 68,1 % (52,9, 80,9) v primerjavi z 79,2 % (57,8, 92,9)]. Deleži serološke skupine Y so bili večji, toda še vedno primerljivi s tistimi v skupini MenACWY-TT [95,8 % (85,7, 99,5) v primerjavi z 80,0 % (59,3, 93,2)]. Deleži za serološko skupino C so bili primerljivi v obeh skupinah [95,7 % (85,5; 99,5) v primerjavi z 92,0 % (74,0; 99,0)]. Klinični pomen teh rezultatov ni znan. Ta vidik

bi bilo morda treba upoštevati pri osebah, ki imajo veliko tveganje za okužbo z MenA in so v prvem letu življenja prejele cepivo MenC-CRM.

Študijo MET57 (NCT03205371) so izvedli pri malčkih, starih od 12 do 23 mesecev, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti meningokokom. Namenjena je bila oceni imunogenosti sočasne uporabe cepiva MenQuadfi s pediatričnimi cepivi (OMR+N, DTaP-IPV-HB-Hib ali PCV-13). V celoti so bili deleži serološke zaščite na podlagi hSBA pri vseh preiskovancih, ki so prejeli cepivo MenQuadfi, visoki za vse serološke skupine (med 88,9 % in 100 %). Stopnje seroodziva in serozaščite za serološko skupino A so bile primerljive, če so cepivo MenQuadfi dajali sočasno s PCV-13 in samostojno (56,1%, [95% IZ 48,9; 63,2] in 83,7 % [95% IZ 77,7; 88,6] v primerjavi z 71,9 % IZ 61,8; 80,6] in 90,6 % (95 % IZ 82,9; 95,6)). Razlike so bile v hSBA GST za serološko skupino A, kadar so sočasno dajali MenQuadfi s PCV-13 (n = 196) v primerjavi s samim MenQuadfi (n = 96) (24,6 [95% IZ 20,2; 30,1] in 49,0 [95% CI 36,8; 65,3]). Klinični pomen teh rezultatov ni znan, vendar bi ta opažanja lahko upoštevali pri osebah, ki imajo veliko tveganje za okužbo z meningokokom A, in bi morda v takšnih primerih cepljenje s cepivom MenQuadfi in cepljenje s PCV-13 izvedli ločeno.

Študijo MEQ00065 (NCT03890367) so izvedli pri malčkih, starih od 12 do 23 mesecev, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti meningokokom; namenjena je bila oceni imunogenosti serološke skupine C z uporabnostev hSBA in rSBA po dajanju enkratnega odmerka cepiva MenQuadfi v primerjavi s cepivom MenACWY-TT oziroma MenC-TT.

Superiornost cepiva MenQuadfi so dokazali v primerjavi s cepivom MenACWY-TT za delež serološke zaščite s hSBA ter GST s hSBA in rSBA za meningokokno serološko skupino C. Neinferiornost so dokazali za delež serološke zaščite z rSBA za meningokokno serološko skupino C.

Superiornost cepiva MenQuadfi so dokazali tudi v primerjavi s cepivom MenC-TT za GST z rSBA in hSBA za meningokokno serološko skupino C, neinferiornost pa je bila dokazana za deleže serološke zaščite z rSBA in hSBA za meningokokno serološko skupino C (glejte preglednico 4).

**Preglednica 4: Primerjava odzivov baktericidnih protiteles s hSBA in rSBA za serološko skupino C na cepiva MenQuadfi, MenACWY-TT in MenC-TT 30 dni po cepljenju preiskovancev, starih od 12 do 23 mesecev, predhodno še necepljenih s cepivom proti meningokokom (študija MEQ00065\*)**

| Opazovani dogodki              | MenQuadfi<br>(95 % IZ)           | MenACWY-TT<br>(95 % IZ) | MenC-TT<br>(95 % IZ) | MenQuadfi<br>(95 % IZ)            | MenACWY-TT<br>(95 % IZ) | MenC-TT<br>(95 % IZ) |
|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------------------|-------------------------|----------------------|
|                                | hSBA                             |                         |                      | rSBA                              |                         |                      |
|                                | N = 214                          | N = 211                 | N = 216              | N = 213                           | N = 210                 | N = 215              |
| % ≥ 1:8<br>(serološka zaščita) | 99,5 <sup>#</sup><br>(97,4; 100) | 89,1<br>(84,1; 93,0)    | 99,5<br>(97,4; 100)  | 100 <sup>†</sup><br>(98,3; 100)   | 94,8<br>(90,8; 97,4)    | 100<br>(98,3; 100)   |
| % serološkega odziva           | 99,5<br>(97,4; 100)              | 83,4<br>(77,7; 88,2)    | 99,1<br>(96,7; 99,9) | 99,5<br>(97,4; 100)               | 92,9<br>(88,5; 95,9)    | 99,5<br>(97,4; 100)  |
| GST                            | 515 <sup>§</sup><br>(450; 591)   | 31,6<br>( 26,5; 37,6)   | 227<br>(198; 260)    | 2143 <sup>¶</sup><br>(1870; 2456) | 315<br>(252; 395)       | 1624<br>(1425; 1850) |

\* Identifikator kliničnega preskušanja NCT03890367

# dokazana superiornost cepiva MenQuadfi v primerjavi s cepivom MenACWY-TT (deleži serološke zaščite s hSBA)

§ dokazana neinferiornost cepiva MenQuadfi v primerjavi s cepivom MenC-TT (deleži serološke zaščite s hSBA)

§ dokazana superiornost cepiva MenQuadfi v primerjavi s cepivoma MenACWY-TT in MenC-TT (GST s hSBA)

¶ dokazana neinferiornost cepiva MenQuadfi v primerjavi s cepivoma MenACWY in MenC-TT (deleži serološke zaščite z rSBA)

¥ dokazana superiornost cepiva MenQuadfi v primerjavi s cepivoma MenACWY-TT in MenC-TT (GST z rSBA)

N = število preiskovancev v naboru za analizo po-protokolu, ki so imeli veljavne serološke rezultate.

95 % IZ posameznega deleža so izračunani po eksaktni binomski metodi.

### Imunogenost pri otrocih v starosti od 2 do 9 let

Imunogenost pri preiskovancih v starosti od 2 do 9 let so ocenili v študiji MET35 (NCT03077438) (stratificirano po starosti od 2 do 5 let in od 6 do 9 let), v kateri so primerjali serološke odzive po uporabi ali cepiva MenQuadfi ali cepiva MenACWY-CRM.

V celoti je bila pri preiskovancih v starosti od 2 do 9 let na podlagi serološkega odziva hSBA dokazana imunska neinferiornost cepiva MenQuadfi v primerjavi s cepivom MenACWY-CRM za vse štiri serološke skupine.

### **Preglednica 5: Primerjava odzivov baktericidnih protiteles na cepivo MenQuadfi in cepivo MenACWY-CRM 30 dni po cepljenju preiskovancev, starih od 2 do 5 in od 6 do 9 let, predhodno še necepljenih s cepivom proti meningokokom (študija MET35\*)**

|  | od 2 do 5 let              |                              | od 6 do 9 let              |                              |
|--|----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Opazovani dogodek po serološki skupini | Cepivo MenQuadfi (95 % IZ) | Cepivo MenACWY-CRM (95 % IZ) | Cepivo MenQuadfi (95 % IZ) | Cepivo MenACWY-CRM (95 % IZ) |
| A                                      | N = 227-228                | N = 221                      | N = 228                    | N = 237                      |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 84,6<br>(79,3; 89,1)       | 76,5<br>(70,3; 81,9)         | 88,2<br>(83,2; 92,0)       | 81,9<br>(76,3; 86,5)         |
| % serološkega odziva                   | 52,4<br>(45,7; 59,1)       | 44,8<br>(38,1; 51,6)         | 58,3<br>(51,6; 64,8)       | 50,6<br>(44,1; 57,2)         |
| GST hSBA                               | 21,6<br>(18,2; 25,5)       | 18,9<br>(15,5; 23,0)         | 28,4<br>(23,9; 33,8)       | 26,8<br>(22,0; 32,6)         |
| C                                      | N = 229                    | N = 222-223                  | N = 229                    | N = 236                      |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 97,4<br>(94,4; 99,0)       | 64,6<br>(57,9; 70,8)         | 98,3<br>(95,6; 99,5)       | 69,5<br>(63,2; 75,3)         |
| % serološkega odziva                   | 94,3<br>(90,5; 96,9)       | 43,2<br>(36,6; 50,0)         | 96,1<br>(92,7; 98,2)       | 52,1<br>(45,5; 58,6)         |
| GST hSBA                               | 208<br>(175; 246)          | 11,9<br>(9,79; 14,6)         | 272<br>(224; 330)          | 23,7<br>(18,2; 31,0)         |
| W                                      | N = 229                    | N = 222                      | N = 229                    | N = 237                      |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 90,8<br>(86,3; 94,2)       | 80,6<br>(74,8; 85,6)         | 98,7<br>(96,2; 99,7)       | 91,6<br>(87,3; 94,8)         |
| % serološkega odziva                   | 73,8<br>(67,6; 79,4)       | 61,3<br>(54,5; 67,7)         | 83,8<br>(78,4; 88,4)       | 66,7<br>(60,3; 72,6)         |
| GST hSBA                               | 28,8<br>(24,6; 33,7)       | 20,1<br>(16,7; 24,2)         | 48,9<br>(42,5; 56,3)       | 33,6<br>(28,2; 40,1)         |
| Y                                      | N = 229                    | N = 222                      | N = 229                    | N = 237                      |

|                                   |                      |                      |                      |                      |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| % ≥ 1:8<br>(serološka<br>zaščita) | 97,8<br>(95,0; 99,3) | 86,9<br>(81,8; 91,1) | 99,1<br>(96,9; 99,9) | 94,5<br>(90,8; 97,0) |
| % serološkega<br>odziva           | 88,2<br>(83,3; 92,1) | 77,0<br>(70,9; 82,4) | 94,8<br>(91,0; 97,3) | 81,4<br>(75,9; 86,2) |
| GST hSBA                          | 49,8<br>(43,0; 57,6) | 36,1<br>(29,2; 44,7) | 95,1<br>(80,2; 113)  | 51,8<br>(42,5; 63,2) |

\* Identifikator kliničnega preskušanja NCT03077438.

N: število preiskovancev v naboru za analizo po-protokolu, ki so imeli veljavne serološke rezultate. Število udeležencev se razlikuje glede na časovne točke in serološko skupino.

95 % IZ posameznega deleža, izračunan po eksaktni binomski metodi.

### Imunogenost pri otrocih in mladostnikih v starosti od 10 do 17 let

Imunogenost pri preiskovancih v starosti od 10 do 17 let so ocenili v dveh študijah, v katerih so primerjali serološke odzive po uporabi cepiva MenQuadfi s serološkimi odzivi po uporabi bodisi cepiva (MET50 [NCT02199691]) bodisi cepiva MenACWY-DT (MET43[NCT02842853]).

Študijo MET50 so izvedli pri preiskovancih in preiskovankah, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti meningokokom, in je ocenjevala serološke odzive po uporabi cepiva MenQuadfi samega, cepiva MenACWY-CRM samega, cepiva MenQuadfi, uporabljenega sočasno s Tdap in HPV oziroma po uporabi cepiv Tdap in HPV samih.

### **Preglednica 6: Primerjava odzivov baktericidnih protiteles na cepivo MenQuadfi in cepivo MenACWY-CRM 30 dni po cepljenju preiskovancev, starih od 10 do 17 let, predhodno še necepljenih s cepivom proti meningokokom (študija MET50\*)**

| <b>Opazovani dogodek<br/>po serološki skupini</b> | <b>Cepivo MenQuadfi<br/>(95 % IZ)</b> |              | <b>Cepivo MenACWY-CRM<br/>(95 % IZ)</b> |              |
|---|---------------------------------------|--------------|---|--------------|
| <b>A</b>  | <b>N=463</b>                          |              | <b>N=464</b>                            |              |
| % ≥ 1:8 (serološka<br>zaščita)                    | 93,5                                  | (90,9; 95,6) | 82,8                                    | (79,0; 86,1) |
| % serološkega<br>odziva**#                        | 75,6                                  | (71,4; 79,4) | 66,4                                    | (61,9; 70,7) |
| GST hSBA  | 44,1                                  | (39,2; 49,6) | 35,2                                    | (30,3; 41,0) |
| <b>C</b>  | <b>N=462</b>                          |              | <b>N=463</b>                            |              |
| % ≥ 1:8 (serološka<br>zaščita)                    | 98,5                                  | (96,9; 99,4) | 76,0                                    | (71,9; 79,8) |
| % serološkega<br>odziva**#                        | 97,2                                  | (95,2; 98,5) | 72,6                                    | (68,3; 76,6) |
| GST hSBA  | 387                                   | (329; 456)   | 51,4                                    | (41,2; 64,2) |
| <b>W</b>  | <b>N=463</b>                          |              | <b>N=464</b>                            |              |
| % ≥ 1:8 serološka<br>zaščita)                     | 99,1                                  | (97,8; 99,8) | 90,7                                    | (87,7; 93,2) |
| % serološkega<br>odziva**#                        | 86,2                                  | (82,7; 89,2) | 66,6                                    | (62,1; 70,9) |
| GST hSBA  | 86,9                                  | (77,8; 97,0) | 36,0                                    | (31,5; 41,0) |
| <b>Y</b>  | <b>N=463</b>                          |              | <b>N=464</b>                            |              |
| % ≥ 1:8 (serološka<br>zaščita)                    | 97,2                                  | (95,2; 98,5) | 83,2                                    | (79,5; 86,5) |

| <b>Opazovani dogodek po serološki skupini</b> | <b>Cepivo MenQuadfi (95 % IZ)</b> |              | <b>Cepivo MenACWY-CRM (95 % IZ)</b> |              |
|---|-----------------------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|
| % serološkega odziva**#                       | 97,0                              | (95,0; 98,3) | 80,8                                | (76,9; 84,3) |
| GST hSBA                                      | 75,7                              | (66,2; 86,5) | 27,6                                | (23,8; 32,1) |

\* Identifikator kliničnega preskušanja NCT02199691.

N: število preiskovancev v naboru za analizo po-protokolu, ki so imeli veljavne serološke rezultate.

95 % IZ posameznega deleža, izračunan po eksaktni binomski metodi.

\*\* Titri hSBA  $\geq 1:8$  po cepljenju pri preiskovancih, ki so imeli titre hSBA pred cepljenjem  $< 1:8$ , ali vsaj 4-kratno povečanje titrov hSBA od pred cepljenjem do po cepljenju za preiskovance, ki so imeli titre hSBA pred cepljenjem  $\geq 1:8$ .

# Izpolnjeno je merilo neinferiornosti.

Študijo MET43 so izvedli za oceno imunogenosti cepiva MenQuadfi v primerjavi s cepivom MenACWY-DT pri otrocih, mladostnikih in odraslih (v starosti od 10 do 55 let).

**Preglednica 7: Primerjava odzivov baktericidnih protiteles na cepivo MenQuadfi in cepivo MenACWY-DT 30 dni po cepljenju preiskovancev, starih od 10 do 17 let, predhodno še necepljenih s cepivom proti meningokokom (študija MET43\*)**

| <b>Opazovani dogodek po serološki skupini</b> | <b>Cepivo MenQuadfi (95 % IZ)</b> |              | <b>Cepivo MenACWY-DT (95 % IZ)</b> |              |
|---|-----------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------|
| <b>A</b>                                      | N=1.097                           |              | N=300                              |              |
| % $\geq 1:8$ (serološka zaščita)              | 96,2                              | (94,9; 97,2) | 89,0                               | (84,9; 92,3) |
| % serološkega odziva**                        | 74,0                              | (71,3; 76,6) | 55,3                               | (49,5; 61,0) |
| GST hSBA                                      | 78                                | (71,4; 85,2) | 44,2                               | (36,4; 53,7) |
| <b>C</b>                                      | N=1.097-1.098                     |              | N=300                              |              |
| % $\geq 1:8$ (serološka zaščita)              | 98,5                              | (97,5; 99,1) | 74,7                               | (69,3; 79,5) |
| % serološkega odziva**                        | 95,6                              | (94,2; 96,8) | 53,3                               | (47,5; 59,1) |
| GST hSBA                                      | 504                               | (456; 558)   | 44,1                               | (33,7; 57,8) |
| <b>W</b>                                      | N=1.097                           |              | N=300                              |              |
| % $\geq 1:8$ (serološka zaščita)              | 98,3                              | (97,3; 99,0) | 93,7                               | (90,3; 96,1) |
| % serološkega odziva**                        | 84,5                              | (82,2; 86,6) | 72,0                               | (66,6; 77,0) |
| GST hSBA                                      | 97,2                              | (88,3; 107)  | 59,2                               | (49,1; 71,3) |
| <b>Y</b>                                      | N=1.097                           |              | N=300                              |              |
| % $\geq 1:8$ (serološka zaščita)              | 99,1                              | (98,3; 99,6) | 94,3                               | (91,1; 96,7) |
| % serološkega odziva**                        | 95,6                              | (94,2; 96,8) | 85,7                               | (81,2; 89,4) |
| GST hSBA                                      | 208                               | (189; 228)   | 80,3                               | (65,6; 98,2) |

\* Identifikator kliničnega preskušanja NCT02842853.

N: število preiskovancev v naboru za analizo po-protokolu, ki so imeli veljavne serološke rezultate. Število udeležencev se razlikuje glede na časovne točke in serološko skupino.

95 % IZ posameznega deleža, izračunan po eksaktni binomski metodi.

\*\* Izpolnjeno merilo neinferiornosti.

**Imunogenost pri odraslih v starosti od 18 do 55 let**

Imunogenost pri preiskovancih v starosti od 18 do 55 let so ocenili v študiji MET43 (NCT02842853), v kateri so cepivo MenQuadfi primerjali s cepivom MenACWY-DT.

**Preglednica 8: Primerjava odzivov baktericidnih protiteles na cepivo MenQuadfi in cepivo MenACWY-DT 30 dni po cepljenju preiskovancev, starih od 18 do 55 let, predhodno še necepljenih s cepivom proti meningokokom (študija MET43\*)**

| Opazovani dogodek po serološki skupini | Cepivo MenQuadfi (95 % IZ) |              | Cepivo MenACWY-DT (95 % IZ) |              |
|--|----------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|
| A                                      | N=1.406-1.408              |              | N=293                       |              |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 93,5                       | (92,1; 94,8) | 88,1                        | (83,8; 91,5) |
| % serološkega odziva**                 | 73,5                       | (71,2; 75,8) | 53,9                        | (48,0; 59,7) |
| GST hSBA                               | 106                        | (97,2; 117)  | 52,3                        | (42,8; 63,9) |
| C                                      | N=1.406-1.408              |              | N=293                       |              |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 93,5                       | (92,0; 94,7) | 77,8                        | (72,6; 82,4) |
| % serološkega odziva**                 | 83,4                       | (81,4; 85,3) | 42,3                        | (36,6; 48,2) |
| GST hSBA                               | 234                        | (210; 261)   | 37,5                        | (29,0; 48,5) |
| W                                      | N=1.408-1.410              |              | N=293                       |              |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 94,5                       | (93,2; 95,7) | 80,2                        | (75,2; 84,6) |
| % serološkega odziva**                 | 77,0                       | (74,7; 79,2) | 50,2                        | (44,3; 56,0) |
| GST hSBA                               | 75,6                       | (68,7; 83,2) | 33,2                        | (26,3; 42,0) |
| Y                                      | N=1.408-1.410              |              | N=293                       |              |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 98,6                       | (97,8; 99,1) | 81,2                        | (76,3; 85,5) |
| % serološkega odziva**                 | 88,1                       | (86,3; 89,8) | 60,8                        | (54,9; 66,4) |
| GST hSBA                               | 219                        | (200; 239)   | 54,6                        | (42,3; 70,5) |

\* Identifikator kliničnega preskušanja NCT02842853.

N: število preiskovancev v naboru za analizo po-protokolu, ki so imeli veljavne serološke rezultate. Število udeležencev se razlikuje glede na časovne točke in serološko skupino.

95 % IZ posameznega deleža, izračunan po eksaktni binomski metodi.

\*\* Izpolnjeno merilo neinferiornosti.

#### Imunogenost pri odraslih v starosti 56 let ali več

Imunogenost pri odraslih v starosti ≥ 56 let (povprečno 67,1 leta, razpon 56,0 - 97,2 leta) so ocenili v študiji MET49 (NCT02842866), v kateri so primerjali imunogenost cepiva MenQuadfi z imunogenostjo polisaharidnega cepiva MenACWY.

**Preglednica 9: Primerjava odzivov baktericidnih protiteles na cepivo MenQuadfi in polisaharid MenACWY 30 dni po cepljenju preiskovancev, starih 56 let ali več, predhodno še necepljenih s cepivom proti meningokokom (študija MET49\*)**

| Opazovani dogodek po serološki skupini | Cepivo MenQuadfi (95 % IZ) |              | Polisaharid MenACWY (95 % IZ) |              |
|--|----------------------------|--------------|-------------------------------|--------------|
| A                                      | N=433                      |              | N=431                         |              |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 89,4                       | (86,1; 92,1) | 84,2                          | (80,4; 87,5) |
| % serološkega odziva**                 | 58,2                       | (53,4; 62,9) | 42,5                          | (37,7; 47,3) |
| GST hSBA                               | 55,1                       | (46,8; 65,0) | 31,4                          | (26,9; 36,7) |

| Opazovani dogodek po serološki skupini | Cepivo MenQuadfi<br>(95 % IZ) |              | Polisaharid MenACWY<br>(95 % IZ) |              |
|--|-------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|
| C                                      | N=433                         |              | N=431                            |              |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 90,1                          | (86,9; 92,7) | 71,0                             | (66,5; 75,2) |
| % serološkega odziva**                 | 77,1                          | (72,9; 81,0) | 49,7                             | (44,8; 54,5) |
| GST hSBA                               | 101                           | (83,8; 123)  | 24,7                             | (20,7; 29,5) |
| W                                      | N=433                         |              | N=431                            |              |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 77,4                          | (73,1; 81,2) | 63,1                             | (58,4; 67,7) |
| % serološkega odziva**                 | 62,6                          | (57,8; 67,2) | 44,8                             | (40,0; 49,6) |
| GST hSBA                               | 28,1                          | (23,7; 33,3) | 15,5                             | (13,0; 18,4) |
| Y                                      | N=433                         |              | N=431                            |              |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 91,7                          | (88,7; 94,1) | 67,7                             | (63,1; 72,1) |
| % serološkega odziva**                 | 74,4                          | (70,0; 78,4) | 43,4                             | (38,7; 48,2) |
| GST hSBA                               | 69,1                          | (58,7; 81,4) | 21,0                             | (17,4; 25,3) |

\* Identifikator kliničnega preskušanja NCT02842866.

N: število preiskovancev v naboru za analizo po-protokolu, ki so imeli veljavne serološke rezultate.

95 % IZ posameznega deleža, izračunan po eksaktni binomski metodi.

\*\* Izpolnjeno merilo neinferiornosti.

### Persistenca imunskega odziva in odziv na obnovitveni odmerek cepiva MenQuadfi

Persistenco protiteles po osnovnem (primarnem) cepljenju in imunogenost obnovitvenega odmerka cepiva MenQuadfi so ocenili v treh študijah pri otrocih (v starosti od 4 do 5 let), mladostnikih in odraslih (v starosti od 13 do 26 let) in starejših odraslih (v starosti ≥ 59 let).

#### Persistenca imunskega odziva in odziv na obnovitveni odmerek cepiva MenQuadfi pri otrocih v starosti od 4 do 5 let

Študija MET62 (NCT03476135) je ocenjevala persistenco protitelespo primarnem odmerku, imunogenost in varnost obnovitvenega odmerka cepiva MenQuadfi pri otrocih, starih od 4 do 5 let. Ti otroci so opravili osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi ali s cepivom MenACWY-TT pred tremi leti (ko so bili stari od 12 do 23 mesecev) kot del II. faze študije MET54. Persistenca protiteles pred prejemom obnovitvenega odmerka cepiva MenQuadfi in imunski odziv po obnovitvenem odmerku so ocenili glede na cepivo (MenQuadfi ali MenACWY-TT), ki so ga otroci prejeli pred tremi leti (glejte preglednico 10).

GST (geometrične sredine titrov) hSBA so bile v vseh seroloških skupinah na D30 po primarnem odmerku višje kot na D0 pred obnovitvenim odmerkom tako cepiva MenQuadfi ali cepiva MenACWY-TT. GST pred obnovitvenim odmerkom so bile višje kot pred primarnim odmerkom, kar kaže na dolgotrajno persistenco imunskega odziva.



Po obnovitvenem odmerku so bili deleži serološke zaščite pri otrocih, ki so opravili osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi, v vseh seroloških skupinah skoraj 100 %.

**Preglednica 10: Primerjava odziva baktericidnih protiteles 30 dni po obnovitvenem cepljenju in persistenca pri otrocih (starih od 4 do 5 let), ki so 3 leta prej opravili osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi ali s cepivom MenACWY-TT v študiji MET54\*– (študija MET62\*\*)**

| Opazovani dogodki po serološki skupini | Obnovitveni odmerek cepiva MenQuadfi pri otrocih, ki so opravili osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi (95 % IZ) |                               |   | Obnovitveni odmerek cepiva MenQuadfi pri otrocih, ki so opravili osnovno cepljenje s cepivom MenACWY-TT (95 % IZ) |                               |   | Obnovitveni odmerek cepiva MenQuadfi pri otrocih z osnovnim cepljenjem s cepivom MenQuadfi + osnovnim cepljenjem s cepivom MenACWY-TT (95 % IZ) |                               |   |
|--|--|-------------------------------|---|---|-------------------------------|---|---|-------------------------------|---|
|  | Persistenca <sup>#</sup><br>N = 42   |                               | Obnovitveni odmerek <sup>\$</sup><br>N = 40 | Persistenca <sup>#</sup><br>N = 49  |                               | Obnovitveni odmerek <sup>\$</sup><br>N = 44 | Persistenca <sup>#</sup><br>N = 91  |                               | Obnovitveni odmerek <sup>\$</sup><br>N = 84 |
|  | D30 po primarnem odmerku   | D0 pred obnovitvenim odmerkom |   | D30 po primarnem odmerku  | D0 pred obnovitvenim odmerkom |   | D30 po primarnem odmerku  | D0 pred obnovitvenim odmerkom |   |
| <b>A</b>                               |  |                               |   |   |                               |   |   |                               |   |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 97,6<br>(87,4; 99,9)   | 66,7<br>(50,5; 80,4)          | 100<br>(91,2; 100)                          | 89,8<br>(77,8; 96,6)  | 83,7<br>(70,3; 92,7)          | 100<br>(92,0; 100)                          | 93,4<br>(86,2; 97,5)  | 75,8<br>(65,7; 84,2)          | 100<br>(95,7; 100)                          |
| % serološkega odziva                   | -  | -                             | 100<br>(91,2; 100)                          | -   | -                             | 95,5<br>(84,5; 99,4)                        | -   | -                             | 97,6<br>(91,7; 99,7)                        |
| GST hSBA                               | 83,3<br>(63,9; 109)  | 11,9<br>(8,11; 17,4)          | 763<br>(521; 1117)                          | 49,6<br>(32,1; 76,7)  | 14,7<br>(10,7; 20,2)          | 659<br>(427; 1017)                          | 63,0<br>(48,3; 82,2)  | 13,3<br>(10,5; 17,0)          | 706<br>(531; 940)                           |
| <b>C</b>                               |  |                               |   |   |                               |   |   |                               |   |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 100<br>(91,6; 100)   | 100<br>(91,6; 100)            | 100<br>(91,2; 100)                          | 87,8<br>(75,2; 95,4)  | 57,1<br>(42,2; 71,2)          | 100<br>(92,0; 100)                          | 93,4<br>(86,2; 97,5)  | 76,9<br>(66,9; 85,1)          | 100<br>(95,7; 100)                          |
| % serološkega odziva                   | -  | -                             | 95,0<br>(83,1; 99,4)                        | -   | -                             | 100<br>(92,0; 100)                          | -   | -                             | 97,6<br>(91,7; 99,7)                        |
| GST hSBA                               | 594<br>(445; 793)  | 103<br>(71,7; 149)            | 5894<br>(4325; 8031)                        | 29,4<br>(20,1; 43,1)  | 11,6<br>(7,28; 18,3)          | 1592<br>(1165; 2174)                        | 118<br>(79,3; 175)  | 31,8<br>(21,9; 46,1)          | 2969<br>(2293; 3844)                        |
| <b>W</b>                               |  |                               |   |   |                               |   |   |                               |   |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 100<br>(91,6; 100)   | 97,6<br>(87,4; 99,9)          | 97,5<br>(86,8; 99,9)                        | 95,9<br>(86,0; 99,5)  | 83,7<br>(70,3; 92,7)          | 100<br>(92,0; 100)                          | 97,8<br>(92,3; 99,7)  | 90,1<br>(82,1; 95,4)          | 98,8<br>(93,5; 100)                         |
| % serološkega odziva                   | -  | -                             | 97,5<br>(86,8; 99,9)                        | -   | -                             | 100<br>(92,0; 100)                          | -   | -                             | 98,8<br>(93,5; 100)                         |
| GST hSBA                               | 71,8<br>(53,3; 96,7)   | 50,0<br>(35,9; 69,5)          | 2656<br>(1601; 4406)                        | 40,1<br>(30,6; 52,6)  | 21,2<br>(14,6; 30,9)          | 3444<br>(2387; 4970)                        | 52,5<br>(42,7; 64,5)  | 31,5<br>(24,2; 41,0)          | 3043<br>(2248; 4120)                        |
| <b>Y</b>                               |  |                               |   |   |                               |   |   |                               |   |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 100<br>(91,6; 100)   | 97,6<br>(87,4; 99,9)          | 100<br>(91,2; 100)                          | 100<br>(92,7; 100)  | 89,8<br>(77,8; 96,6)          | 100<br>(92,0; 100)                          | 100<br>(96,0; 100)  | 93,4<br>(86,2; 97,5)          | 100<br>(95,7; 100)                          |
| % serološkega odziva                   | -  | -                             | 100<br>(91,2; 100)                          | -   | -                             | 100<br>(92,0; 100)                          | -   | -                             | 100<br>(95,7; 100)                          |
| GST hSBA                               | 105<br>(73,9; 149)   | 32,5<br>(24,8; 42,7)          | 2013<br>(1451; 2792)                        | 75,8<br>(54,2; 106)   | 18,2<br>(13,8; 24,0)          | 2806<br>(2066; 3813)                        | 88,1<br>(69,3; 112)   | 23,8<br>(19,4; 29,1)          | 2396<br>(1919; 2991)                        |

\* Identifikator kliničnega preskušanja MET54 – NCT03205358. Študijo so izvedli pri malčkih, starih od 12 do 23 mesecev.

\*\* Identifikator kliničnega preskušanja MET62 – NCT03476135

\$ N izračunan na podlagi nabora za analizo po protokolu (PPAS – *Per Protocol Analysis Set*) z veljavnimi serološkimi rezultati; obnovitveni odmerek = D30 MET62.

# N izračunan na podlagi celotnega nabora za analizo za persistenco (*FASP – Full Analysis Set for Persistence*) z veljavnimi serološkimi rezultati; po primarnem odmerku = D30 MET54, pred obnovitvenim odmerkom = D0 MET62.

Serološki odziv na cepivo: izhodiščni titer < 1:8 in titer po cepljenju ≥ 1:16 ali izhodiščni titer ≥ 1:8 in ≥ 4-kratno povečanje po cepljenju.

95 % IZ za posamezni delež, izračunan na podlagi eksaktne binomske metode.

Persistenca imunskega odziva in odziv na obnovitveni odmerek cepiva MenQuadfi) pri mladostnikih in odraslih v starosti od 13 do 26 let

Študija MET59 (NCT04084769) je ocenjevala persistenco protiteles po primarnem odmerku, imunogenost in varnost obnovitvenega odmerka cepiva MenQuadfi pri mladostnikih in odraslih v starosti od 13 do 26 let, ki so v predhodnih 3 do 6 letih prejeli en odmerek cepiva MenQuadfi v študiji MET50 ali MET43 ali cepiva MenACWY-CRM v študiji MET50 ali zunaj preskušanj družbe Sanofi Pasteur. Persistenco protiteles pred obnovitvenim odmerkom cepiva MenQuadfi in imunski odziv na obnovitveni odmerek so ocenili glede na cepivo (MenQuadfi ali MenACWY-CRM), ki so ga preiskovanci prejeli v prehodnih 3 do 6 letih (glejte preglednico 11).

Pri preiskovancih, ki so prejeli osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi in MenACWY-CRM, so bile GST hSBA za vse serološke skupine višje na D30 po primarnem odmerku kot na D0 pred obnovitvenim odmerkom. GST pred obnovitvenim odmerkom so bile višje kot pred primarnim odmerkom, kar kaže na dolgotrajno persistenco imunskega odziva.

Po obnovitvenem odmerku so bili deleži serološke zaščite pri mladostnikih in odraslih, ki so opravili osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi, v vseh seroloških skupinah skoraj 100 %.

**Preglednica 11: Primerjava odziva baktericidnih protiteles 6 in 30 dni po obnovitvenem cepljenju ter persistenca pri mladostnikih in odraslih (v starosti od 13 do 26 let), ki so v predhodnih 3 do 6 letih prejeli osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi ali cepivom MenACWY-CRM v študiji MET50\*, študiji MET43\*\* ali zunaj preskušanj družbe Sanofi Pasteur – (študija MET59\*\*\*)**

| Opazovani dogodek po serološki skupini | Obnovitveni odmerek cepiva MenQuadfi pri preiskovancih, ki so opravili osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi (95 % IZ) |  |   |  | Obnovitveni odmerek cepiva MenQuadfi pri preiskovancih, ki so opravili osnovno cepljenje s cepivom MenACWY-CRM (95 % IZ) |  |   |  |
|--|--|--|---|--|--|--|---|--|
|  | Persistenca <sup>^</sup>   |  | Obnovitveni odmerek <sup>§</sup>        |  | Persistenca <sup>^</sup>   |  | Obnovitveni odmerek <sup>§</sup>        |  |
|  | D30 – po primarnem odmerku<br>N = 376  | D0 – pred obnovitvenim odmerkom<br>N = 379-380 | D06 – po obnovitvenem odmerku<br>N = 46 | D30 – po obnovitvenem odmerku<br>N = 174 | D30 po primarnem odmerku<br>N = 132-133  | D0 – pred obnovitvenim odmerkom<br>N = 140 | D06 – po obnovitvenem odmerku<br>N = 45 | D30 – po obnovitvenem odmerku<br>N = 176 |
| <b>A</b>                               |  |  |   |  |  |  |   |  |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 94,7<br>(91,9; 96,7)   | 72,8<br>(68,0; 77,2)                           | 91,3<br>(79,2; 97,6)                    | 99,4<br>(96,8; 100)                      | 81,2<br>(73,5; 87,5)   | 71,4<br>(63,2; 78,7)                       | 95,6<br>(84,9; 99,5)                    | 99,4<br>(96,9; 100)                      |
| % serološkega odziva                   | -  | -  | 82,6<br>(68,6; 92,2)                    | 94,8<br>(90,4; 97,6)                     | -  | -  | 77,8<br>(62,9; 88,8)                    | 93,2<br>(88,4; 96,4)                     |
| GST hSBA                               | 45,2<br>(39,9; 51,1)   | 12,5<br>(11,1; 14,1)                           | 289 (133; 625)                          | 502 (388; 649)                           | 32,8<br>(25,0; 43,1)   | 11,6<br>(9,41; 14,3)                       | 161 (93,0; 280)                         | 399 (318; 502)                           |
| <b>C</b>                               |  |  |   |  |  |  |   |  |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 98,1<br>(96,2; 99,2)   | 86,3<br>(82,4; 89,6)                           | 100 (92,3; 100)                         | 100 (97,9; 100)                          | 74,2<br>(65,9; 81,5)   | 49,3<br>(40,7; 57,9)                       | 97,8<br>(88,2; 99,9)                    | 100 (97,9; 100)                          |

|                                |                         |                         |                         |                         |                         |                         |                         |                         |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| % serološkega odziva           | -                       | -                       | 89,1<br>(76,4;<br>96,4) | 97,1<br>(93,4;<br>99,1) | -                       | -                       | 93,3<br>(81,7;<br>98,6) | 98,9<br>(96,0;<br>99,9) |
| GST hSBA                       | 417 (348;<br>500)       | 37,5<br>(31,6;<br>44,5) | 3799<br>(2504;<br>5763) | 3708<br>(3146;<br>4369) | 49,7<br>(32,4;<br>76,4) | 11,0<br>(8,09;<br>14,9) | 919 (500;<br>1690)      | 2533<br>(2076;<br>3091) |
| <b>W</b>                       |                         |                         |                         |                         |                         |                         |                         |                         |
| % ≥ 1:8<br>(serološka zaščita) | 100 (99,0;<br>100)      | 88,9<br>(85,3;<br>91,9) | 100 (92,3;<br>100)      | 100 (97,9;<br>100)      | 93,2<br>(87,5;<br>96,9) | 76,4<br>(68,5;<br>83,2) | 100 (92,1;<br>100)      | 100 (97,9;<br>100)      |
| % serološkega odziva           | -                       | -                       | 97,8<br>(88,5;<br>99,9) | 97,7<br>(94,2;<br>99,4) | -                       | -                       | 88,9<br>(75,9;<br>96,3) | 98,9<br>(96,0;<br>99,9) |
| GST hSBA                       | 82,7<br>(73,6;<br>92,9) | 28,8<br>(25,1;<br>33,0) | 1928<br>(1187;<br>3131) | 2290<br>(1934;<br>2711) | 45,1<br>(34,3;<br>59,4) | 14,9<br>(11,9;<br>18,6) | 708 (463;<br>1082)      | 2574<br>(2178;<br>3041) |
| <b>Y</b>                       |                         |                         |                         |                         |                         |                         |                         |                         |
| % ≥ 1:8<br>(serološka zaščita) | 97,9<br>(95,9;<br>99,1) | 81,8<br>(77,5;<br>85,5) | 97,8<br>(88,5;<br>99,9) | 100 (97,9;<br>100)      | 88,7<br>(82,1;<br>93,5) | 52,1<br>(43,5;<br>60,7) | 100 (92,1;<br>100)      | 100 (97,9;<br>100)      |
| % serološkega odziva           | -                       | -                       | 95,7<br>(85,2;<br>99,5) | 98,9<br>(95,9;<br>99,9) | -                       | -                       | 91,1<br>(78,8;<br>97,5) | 100 (97,9;<br>100)      |
| GST hSBA                       | 91,0<br>(78,6;<br>105)  | 21,8<br>(18,8;<br>25,1) | 1658<br>(973;<br>2826)  | 2308<br>(1925;<br>2767) | 36,1<br>(27,2;<br>47,8) | 8,49<br>(6,50;<br>11,1) | 800 (467;<br>1371)      | 3036<br>(2547;<br>3620) |

\*Študija MET50 – Izvedena je bila pri mladostnikih (starost od 10 do 17 let).

\*\*Študija MET43 – Izvedena je bila pri otrocih, mladostnikih in odraslih (od 10 do 55 let).

\*\*\*Študija MET59 – NCT04084769.

\$N\$ izračunan na podlagi nabora za analizo po protokolu (PPAS – *Per Protocol Analysis Set*) 1 in 2 z veljavnimi serološkimi rezultati. Po obnovitvenem odmerku = D06 ali D30 v MET59.

^N izračunan na podlagi celotnega nabora za analizo za persistenco (FASP – *Full Analysis Set for Persistence*) z veljavnimi serološkimi rezultati. Število udeležencev se razlikuje glede na časovne točke in serološko skupino; po primarnem odmerku = D30 v MET50 ali MET43, pred obnovitvenim odmerkom = D0 v MET59.

Serološki odziv na cepivo: izhodiščni titer < 1:8 in titer po cepljenju ≥ 1:16 ali izhodiščni titer ≥ 1:8 in ≥ 4-kratno povečanje po cepljenju.

95 % IZ za posamezen delež, izračunan po eksaktni binomski metodi.

### Persistenca imunskega odziva in odziv na obnovitveni odmerek cepiva MenQuadfi pri odraslih v starosti 59 let ali več

Študija MEQ00066 (NCT04142242) je ocenjevala persistenco protiteles po primarnem odmerku, imunogenost in varnost obnovitvenega odmerka cepiva MenQuadfi pri odraslih v starosti ≥ 59 let, ki so pred ≥ 3 leti v študiji MET49 ali MET44 prejeli en odmerek cepiva MenQuadfi ali cepiva MenACWY-PS.

#### *3-letna persistenca*

Persistenca protiteles pred prejemom obnovitvenega odmerka cepiva MenQuadfi in imunski odziv po obnovitvenem odmerku so ocenili glede na cepivo (MenQuadfi ali MenACWY-PS), ki so ga preiskovanci prejeli v predhodnih 3 letih v študiji MET49 (preglednica 12).

GST (geometrične sredine titrov) hSBA so bile za vse serološke skupine na D30 po primarnem odmerku višje, kot na D0 pred obnovitvenim odmerkom, in sicer tako pri odraslih, osnovno cepljenih s cepivom MenQuadfi, kot pri osnovno cepljenih s cepivom MenACWY-PS. Poleg tega so bile v obeh osnovno cepljenih skupinah GST pred obnovitvenim odmerkom višje kot pred osnovnim odmerkom za serološke skupine C, W in Y (to kaže na dolgotrajno persistenco imunskega odziva za te serološke skupine), za serološko skupino A pa so bile podobne.

**Preglednica 12: Primerjava odziva baktericidnih protiteles 6 in 30 dni po obnovitvenem cepljenju ter persistenca pri odraslih (starih  $\geq 59$  let), ki so 3 leta prej opravili osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi ali s cepivom MenACWY-PS v študiji MET49\*- (študija MEQ00066#)**

| Opazovani dogodek po serološki skupini | Obnovitveni odmerek cepiva MenQuadfi pri preiskovancih, ki so opravili osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi (95 % IZ) |  |   |  | Obnovitveni odmerek cepiva MenQuadfi pri preiskovancih, ki so opravili osnovno cepljenje s cepivom MenACWY-PS (95 % IZ) |  |   |  |
|--|--|--|---|--|---|--|---|--|
|  | Persistenca <sup>^</sup>   |  | Obnovitveni odmerek <sup>§</sup>        |  | Persistenca <sup>^</sup>  |  | Obnovitveni odmerek <sup>§</sup>        |  |
|  | D30 – po primarnem odmerku<br>N = 212  | D0 – pred obnovitvenim odmerkom<br>N = 214 | D06 – po obnovitvenem odmerku<br>N = 58 | D30 – po obnovitvenem odmerku<br>N = 145 | D30 po primarnem odmerku<br>N = 168   | D0 – pred obnovitvenim odmerkom<br>N = 169 | D06 – po obnovitvenem odmerku<br>N = 62 | D30 – po obnovitvenem odmerku<br>N = 129-130 |
| <b>A</b>                               |  |  |   |  |   |  |   |  |
| % $\geq 1:8$<br>(serološka zaščita)    | 89,6<br>(84,7;<br>93,4)  | 65,0<br>(58,2;<br>71,3)                    | 91,4<br>(81,0;<br>97,1)                 | 93,8<br>(88,5;<br>97,1)                  | 85,7<br>(79,5;<br>90,6)   | 65,7<br>(58,0;<br>72,8)                    | 72,6<br>(59,8;<br>83,1)                 | 87,7<br>(80,8;<br>92,8)                      |
| % serološkega odziva                   | -  | -  | 36,2<br>(24,0;<br>49,9)                 | 79,3<br>(71,8;<br>85,6)                  | -   | -  | 8,1 (2,7;<br>17,8)                      | 60,8<br>(51,8;<br>69,2)                      |
| GST hSBA                               | 48,9<br>(39,0;<br>61,5)  | 12,2<br>(10,2;<br>14,6)                    | 43,7<br>(26,5;<br>71,9)                 | 162<br>(121;<br>216)                     | 37,7<br>(29,3;<br>48,7)   | 11,6<br>(9,53;<br>14,1)                    | 13,1<br>(9,60;<br>17,8)                 | 56,6<br>(41,5;<br>77,2)                      |
| <b>C</b>                               |  |  |   |  |   |  |   |  |
| % $\geq 1:8$<br>(serološka zaščita)    | 88,2<br>(83,1;<br>92,2)  | 73,4<br>(66,9;<br>79,2)                    | 98,3<br>(90,8;<br>100)                  | 99,3<br>(96,2;<br>100)                   | 71,4<br>(64,0;<br>78,1)   | 47,9<br>(40,2;<br>55,7)                    | 51,6<br>(38,6;<br>64,5)                 | 85,3<br>(78,0;<br>90,9)                      |
| % serološkega odziva                   | -  | -  | 77,6<br>(64,7;<br>87,5)                 | 93,1<br>(87,7;<br>96,6)                  | -   | -  | 8,1 (2,7;<br>17,8)                      | 55,0<br>(46,0;<br>63,8)                      |
| GST hSBA                               | 84,8<br>(64,0;<br>112)   | 17,7<br>(14,3;<br>21,9)                    | 206<br>(126;<br>339)                    | 638<br>(496;<br>820)                     | 26,7<br>(19,8;<br>36,0)   | 8,47<br>(6,76;<br>10,6)                    | 11,1<br>(7,17;<br>17,1)                 | 56,0<br>(39,7;<br>78,9)                      |
| <b>W</b>                               |  |  |   |  |   |  |   |  |
| % $\geq 1:8$<br>(serološka zaščita)    | 78,8<br>(72,6;<br>84,1)  | 66,8<br>(60,1;<br>73,1)                    | 89,7<br>(78,8;<br>96,1)                 | 98,6<br>(95,1;<br>99,8)                  | 60,1<br>(52,3;<br>67,6)   | 39,6<br>(32,2;<br>47,4)                    | 46,8<br>(34,0;<br>59,9)                 | 80,8<br>(72,9;<br>87,2)                      |
| % serološkega odziva                   | -  | -  | 70,7<br>(57,3;<br>81,9)                 | 90,3<br>(84,3;<br>94,6)                  | -   | -  | 6,5 (1,8;<br>15,7)                      | 49,2<br>(40,4;<br>58,1)                      |
| GST hSBA                               | 28,0<br>(22,2;<br>35,3)  | 14,2<br>(11,6;<br>17,4)                    | 118<br>(64,0;<br>216)                   | 419<br>(317;<br>553)                     | 14,7<br>(11,0;<br>19,8)   | 6,54<br>(5,28;<br>8,11)                    | 9,89<br>(6,45;<br>15,2)                 | 31,0<br>(22,6;<br>42,6)                      |
| <b>Y</b>                               |  |  |   |  |   |  |   |  |
| % $\geq 1:8$<br>(serološka zaščita)    | 92,5<br>(88,0;<br>95,6)  | 68,2<br>(61,5;<br>74,4)                    | 94,8<br>(85,6;<br>98,9)                 | 100<br>(97,5;<br>100)                    | 65,5<br>(57,8;<br>72,6)   | 40,8<br>(33,3;<br>48,6)                    | 45,2<br>(32,5;<br>58,3)                 | 81,5<br>(73,8;<br>87,8)                      |
| % serološkega odziva                   | -  | -  | 72,4<br>(59,1;<br>83,3)                 | 92,4<br>(86,8;<br>96,2)                  | -   | -  | 8,1 (2,7;<br>17,8)                      | 49,2<br>(40,4;<br>58,1)                      |

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

\* Identifikator kliničnega preskušanja: NCT02842866.

# Identifikator kliničnega preskušanja: NCT04142242.

^N izračunan na podlagi celotnega nabora za analizo za persistenco (FAS3) z veljavnimi serološkimi rezultati. Po primarnem odmerku = D30 v MET49. Pred obnovitvenim odmerkom = D0 v MEQ00066.

§N izračunan na podlagi nabora za analizo po protokolu 2 in 1 (PPAS2 in PPAS1) z veljavnimi serološkimi rezultati. Število udeležencev se razlikuje glede na časovno

e točke in serološko skupino; Po obnovitvenem odmerku = D06 ali D30 v MEQ00066.

Serološki odziv na cepivo – izhodiščni titer < 1:8 in titer po cepljenju ≥ 1:16 ali izhodiščni titer ≥ 1:8 in ≥ 4-kratno povečanje po cepljenju.

95 % IZ za posamezen delež je izračunan po eksaktni binomski metodi.

### 6 do 7letna persistenca

Persistenco protiteles so ocenili glede na cepivo (MenQuadfi ali MenACWY-PS), ki so ga preiskovanci prejeli pred 6-7 leti, v študiji MET44 (preglednica 13).

GST hSBA so bile pri odraslih, ki so opravili osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi, za vse serološke skupine na D30 po primarnem odmerku višje kot na D0 pred obnovitvenim odmerkom. Med odraslimi, ki so prejeli osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi, so bile GST pred obnovitvenim odmerkom višje kot pred osnovnim odmerkom za serološke skupine C, W in Y (to kaže na dolgotrajno persistenco imunskega odziva za te serološke skupine), za serološko skupino A pa so bile podobne.

### Preglednica 13: Primerjava persistence baktericidnih protiteles pri odraslih (starih ≥ 59 let), ki so 6-7 let prej opravili osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi ali s cepivom MenACWY-PS v študiji MET44<sup>^</sup> – (študija MEQ00066<sup>#</sup>)

| Opazovani dogodek po serološki skupini | 6- do 7-letna persistenca <sup>^</sup>                |  |   |  |
|--|---|--|---|--|
|  | Osnovno cepljenje s cepivom MenQuadfi<br>(95 % IZ)    |  | Osnovno cepljenje s cepivom MenACWY-PS<br>(95 % IZ)   |  |
|  | D30 – po primarnem odmerku <sup>§</sup><br><br>N = 58 | D0 – pred obnovitvenim odmerkom <sup>#</sup><br><br>N = 59 | D30 – po primarnem odmerku <sup>§</sup><br><br>N = 26 | D0 – pred obnovitvenim odmerkom <sup>#</sup><br><br>N = 26 |
| <b>A</b>                               |   |  |   |  |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 91,4 (81,0; 97,1)                                     | 55,9 (42,4; 68,8)  | 76,9 (56,4; 91,0)                                     | 50,0 (29,9; 70,1)  |
| GST                                    | 48,0 (30,6; 75,4)                                     | 9,00 (6,44; 12,6)  | 27,3 (13,8; 54)                                       | 9,64 (5,18; 17,9)  |
| <b>C</b>                               |   |  |   |  |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 74,1 (61,0; 84,7)                                     | 59,3 (45,7; 71,9)  | 76,9 (56,4; 91,0)                                     | 42,3 (23,4; 63,1)  |
| GST                                    | 52,2 (27,4; 99,7)                                     | 11,9 (7,67; 18,5)  | 23,9 (11,9; 48,1)                                     | 7,58 (4,11; 14,0)  |
| <b>W</b>                               |   |  |   |  |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 75,9 (62,8; 86,1)                                     | 66,1 (52,6; 77,9)  | 73,1 (52,2; 88,4)                                     | 38,5 (20,2; 59,4)  |
| GST                                    | 31,2 (18,8; 52,0)                                     | 11,9 (7,97; 17,8)  | 18,8 (10,1; 34,9)                                     | 4,95 (3,39; 7,22)  |
| <b>Y</b>                               |   |  |   |  |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 81,0 (68,6; 90,1)                                     | 59,3 (45,7; 71,9)  | 73,1 (52,2; 88,4)                                     | 46,2 (26,6; 66,6)  |
| GST                                    | 45,8 (26,9; 78,0)                                     | 11,2 (7,24; 17,5)  | 25,9 (12,4; 53,8)                                     | 7,19 (4,09; 12,6)  |

<sup>^</sup>Identifikator kliničnega preskušanja: NCT01732627.

<sup>#</sup>Identifikator kliničnega preskušanja: NCT04142242.

N: število preiskovancev v celotnem naboru za analizo persistence (FAS3), ki so imeli veljavne serološke rezultate.

\$ Po primarnem odmerku = D30 v MET44.  
 # Pred obnovitvenim odmerkom = D0 v MEQ00066.  
 95 % IZ za posamezen delež je izračunan po eksaktni binomski metodi.

**Odziv na obnovitveno cepljenje pri mladostnikih in odraslih, starih vsaj 15 let, ki so primarno prejeli druga MenACWY cepiva**

V študiji MET56 (NCT02752906) so primerjali imunogenost obnovitvenega odmerka cepiva MenQuadfi in obnovitvenega odmerka cepiva MenACWY-DT pri preiskovancih, starih vsaj 15 let, ki so od 4 do 10 let prej primarno prejeli štirivalentno konjugirano cepivo proti meningokokom (MenACWY-CRM (11,3 %) ali cepivo MenACWY-DT (86,3 %)).

Izhodiščno sta si bili serološka zaščita in GST hSBA za serološke skupine A, C, W in Y podobni.

**Preglednica 14: Primerjava odzivov baktericidnih protiteles na cepivo MenQuadfi in cepivo MenACWY-DT 30 dni po obnovitvenem cepljenju pri preiskovancih, starih vsaj 15 let, ki so od 4 do 10 let prej opravili osnovno cepljenje s cepivom MenACWY-CRM ali cepivom MenACWY-DT (študija MET56\*)**

| Opazovani dogodek po serološki skupini | Cepivo MenQuadfi (95 % IZ) |                | Cepivo MenACWY-DT (95 % IZ) |               |
|--|----------------------------|----------------|-----------------------------|---------------|
| A                                      | N=384                      |                | N=389                       |               |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 100,0                      | (99,0; 100,0)  | 99,0                        | (97,4; 99,7)  |
| % serološkega odziva**                 | 92,2                       | (89,0; 94,7)   | 87,1                        | (83,4; 90,3)  |
| GST hSBA                               | 497                        | (436; 568)     | 296                         | (256; 343)    |
| C                                      | N=384                      |                | N=389                       |               |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 99,5                       | (98,1; 99,9)   | 99,0                        | (97,4; 99,7)  |
| % serološkega odziva**                 | 97,1                       | (94,9; 98,6)   | 91,8                        | (88,6; 94,3)  |
| GST hSBA                               | 2.618                      | (2.227; 3.078) | 599                         | (504; 711)    |
| W                                      | N=384                      |                | N=389                       |               |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 100,0                      | (99,0; 100,0)  | 99,7                        | (98,6; 100,0) |
| % serološkega odziva**                 | 98,2                       | (96,3; 99,3)   | 90,7                        | (87,4; 93,4)  |
| GST hSBA                               | 1.747                      | (1.508; 2.025) | 723                         | (614; 853)    |
| Y                                      | N=384                      |                | N=389                       |               |
| % ≥ 1:8 (serološka zaščita)            | 99,7                       | (98,6; 100,0)  | 99,5                        | (98,2; 99,9)  |
| % serološkega odziva**                 | 97,4                       | (95,3; 98,7)   | 95,6                        | (93,1; 97,4)  |
| GST hSBA                               | 2.070                      | (1.807; 2.371) | 811                         | (699; 941)    |

\* Identifikator kliničnega preskušanja NCT02752906.

N: število preiskovancev v naboru za analizo po-protokolu, ki so imeli veljavne serološke rezultate.

95 % IZ posameznega deleža, izračunan po eksaktni binomski metodi.

\*\* Izpolnjeno merilo neinferiornosti.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij za eno ali več podskupin pediatrične populacije, mlajše od 12 mesecev (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetičnih študij niso izvedli.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki o varnosti na osnovi študije toksičnih učinkov na razvoj in vpliv na razmnoževanje pri kunčjih samicah ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Cepivo MenQuadfi, uporabljeno pri kunčjih samicah v polnem odmerku za človeka, ni pokazalo učinkov na parjenje in plodnost samic, prav tako ni pokazalo teratogenega potenciala ali učinka na predporodni in poporodni razvoj.

# **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Natrijev klorid  
Natrijev acetat  
Voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili/cepivi.

## **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).  
Ne zamrzujte.

Podatki o stabilnosti kažejo, da so sestavine cepiva stabilne 72 ur pri temperaturi do 25 °C. Ob koncu tega obdobja je treba cepivo MenQuadfi uporabiti ali zavreči. Ti podatki so namenjeni kot vodnik za zdravstvene delavce za primer, da je odstopanje temperature le prehodno.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Raztopina v prozorni stekleni viali iz borosilikatnega stekla tipa I s 13-mm klorobutilnim zamaškom in snemno zaporko.

Pakiranje z 1, 5 ali 10 vialami (0,5 ml) z enkratnim odmerkom.

Pakiranje z 1 vialo z enkratnim odmerkom (0,5 ml), ki je pakirana skupaj z 1 prazno injekcijsko brizgo (iz polikarbonata) za enkratno uporabo z nastavkom Luer in batnim zamaškom (iz sintetičnega elastomera) ter 2 ločenima iglama (iz nerjavnega jekla) s ščitnikom igle (iz polipropilena).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Cepivo je treba pred uporabo pregledati in preveriti, da ne vsebuje tujih delcev in ni fizično spremenjeno (ali spremenjene barve). Če opazite eno ali drugo, morate cepivo zavreči.

### *Priprava*

*Pakiranje z 1, 5 ali 10 vialami (0,5 ml) z enkratnim odmerkom*

Odstranite snemno zaporko viala in uporabite primerno brizgo in iglo, izvlecite 0,5 ml raztopine iz viala in poskrbite, da pred injiciranjem v njej ni zračnih mehurčkov.

*Pakiranje z 1 vialo z enkratnim odmerkom (0,5 ml), ki je pakirana skupaj z 1 prazno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo in 2 iglami*

### Specifična navodila za brizgo z nastavkom Luer:

Iglo namestite na brizgo tako, da iglo previdno zasučete v smeri urnega kazalca na brizgo, dokler ne občutite rahlega upora. Pred injiciranjem odstranite snemno zaporo viala in iz viala potegnite 0,5 ml raztopine; preverite, da v raztopini ni zračnih mehurčkov. Za dajanje cepiva morate uporabiti novo iglo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Francija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve: 18. november 2020

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Sanofi Pasteur Inc.  
One Discovery Drive  
Swiftwater PA 18370  
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca odgovornega za sprostitev zadevne serije.

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ZUNANJA ŠKATLA**

#### **1. IME ZDRAVILA**

MenQuadfi, raztopina za injiciranje  
Konjugirano cepivo proti meningokokom skupin A, C, W in Y  
MenACWY

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En odmerek (0,5 ml) vsebuje 10 mikrogramov polisaharida vsake od skupin *Neisseria meningitidis*: A, C, W in Y (konjugiran s 55 mikrogrami nosilne beljakovine tetanusnega toksoida).

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: natrijev klorid, natrijev acetat, voda za injkcije

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje  
1 viala z enkratnim odmerkom (0,5 ml)  
5 vial z enkratnim odmerkom (0,5 ml)  
1 viala z enkratnim odmerkom (0,5 ml) + 1 injekcijska brizga + 2 igli  
10 vial z enkratnim odmerkom (0,5 ml)

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intramuskularna uporaba

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

#### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1483/001 - 1 viala z enkratnim odmerkom  
EU/1/20/1483/002 - 5 vial z enkratnim odmerkom  
EU/1/20/1483/003 - 1 viala z enkratnim odmerkom + 1 prazna injekcijska brizga za enkratno uporabo + 2 igli  
EU/1/20/1483/004 - 10 vial z enkratnim odmerkom

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH  
VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

MenQuadfi, raztopina za injiciranje  
Men A, C, W, Y konjugat  
i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 odmerek (0,5 ml)

**6. DRUGI PODATKI**

Sanofi Pasteur

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### MenQuadfi, raztopina za injiciranje

konjugirano cepivo proti meningokokom skupin A, C, W in Y

▼ Za to cepivo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku cepiva, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Preden vi ali vaš otrok dobite to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če pri sebi ali otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je cepivo MenQuadfi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok dobili cepivo MenQuadfi
3. Kako se daje cepivo MenQuadfi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva MenQuadfi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je cepivo MenQuadfi in za kaj ga uporabljamo**

MenQuadfi (MenACWY) je cepivo, ki se lahko uporablja pri otrocih od 1. leta starosti, mladostnikih in odraslih.

Cepivo MenQuadfi pomaga zaščititi pred okužbami z vrsto bakterij (bolezenskih klic), imenovanih *Neisseria meningitidis*, in sicer vrst A, C, W in Y.

Bakterije vrste *Neisseria meningitidis* (imenujemo jih tudi meningokoki) se lahko prenašajo s človeka na človeka in lahko povzročijo resne in včasih življenje ogrožajoče okužbe, kot sta na primer:

- meningitis – vnetje tkiv, ki obdajajo možgane in hrbtne možgane,
- septikemija – okužba krvi.

Obe okužbi lahko povzročita resne bolezni z dolgotrajnimi učinki ali celo smrt.

Cepivo MenQuadfi je treba uporabljati v skladu z uradnimi nacionalnimi smernicami.

#### **Kako cepivo deluje**

Cepivo MenQuadfi deluje tako, da pri cepljeni osebi spodbudi naravno obrambo (imunski sistem) k ustvarjanju zaščitnih protiteles proti tem bakterijam.

Cepivo MenQuadfi pomaga zaščititi le pred okužbami, ki jih povzročajo bakterije *Neisseria meningitidis* vrst A, C, W in Y.

- To cepivo ne ščiti pred okužbami z drugimi vrstami *Neisseria meningitidis*.
- To cepivo ne ščiti pred meningitisom ali septikemijo, ki jo povzročajo druge bakterije ali virusi.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili cepivo MenQuadfi

### Vi oziroma vaš otrok ne smete prejeti cepiva MenQuadfi

- če ste alergični na učinkovine ali katero koli drugo sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6), ali ste kdaj v preteklosti imeli alergijsko reakcijo na to cepivo.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vi ali vaš otrok dobite cepivo MenQuadfi.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred cepljenjem s cepivom MenQuadfi se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate vi ali vaš otrok:

- okužbo z visoko telesno temperaturo (nad 38 °C). Če to velja, bo cepivo uporabljeno, ko bo okužba pozdravljena. V primeru blagih okužb, kakršna je prehlad, cepljenja ni treba odložiti, vendar se najprej posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- motnje strjevanja krvi ali nagnjenost k podplutbam.
- kdaj v preteklosti omedleli, ko ste dobili injekcijo. Po kakršni koli injekciji ali celo pred njo se lahko (večinoma pri mladostnikih) pojavi omedlevica, včasih skupaj s padcem.
- šibek imunski sistem (na primer zaradi okužbe s HIV, kakšne druge bolezni ali zaradi zdravlil, ki vplivajo na imunski sistem), kajti v tem primeru se lahko zgodi, da vam oziroma otroku cepivo MenQuadfi ne bo koristilo v polni meri.

*Če kaj od naštetega velja za vas ali vašega otroka (ali niste prepričani, ali velja), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vi ali vaš otrok dobite cepivo MenQuadfi.*

Tako kot velja za vsa cepiva, se lahko tudi pri cepivu MenQuadfi zgodi, da ne zaščiti vseh ljudi, ki se cepijo.

### Druga zdravila in cepivo MenQuadfi

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo; to velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Še zlasti morate zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro obvestiti, če vi ali vaš otrok jemljete kakšna zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, na primer:

- velike odmerke kortikosteroidov,
- kemoterapijo.

Cepivo MenQuadfi se lahko v okviru istega obiska pri zdravniku uporabi hkrati z drugimi cepivi, vendar ga je treba injicirati na drugo mesto. To vključuje cepiva proti ošpicam, mumpsu, rdečkam, noricam, davici, tetanusu, oslovskemu kašlju (pertusisu), otroški paralizi, *Haemophilus influenzae* tipa b, hepatitisu B, pnevmokoknim okužbam, okužbam s humanim papilomavirusom in *Neisserii meningitidis* tipa B.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite cepivo MenQuadfi

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi cepivo MenQuadfi vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil, kolesa ali strojev. Če pa se ne počutite dobro, ne vozite, ne kolesarite in ne uporabljajte nobenih strojev.

### **Cepivo MenQuadfi vsebuje natrij**

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako se daje cepivo MenQuadfi**

Cepivo MenQuadfi vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra kot 0,5 mililitrsko injekcijo v mišico. Injekcijo vam bo dal ali v nadlaket ali v stegno, odvisno od starosti in količine mišic, ki jo imate vi ali vaš otrok.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa cepiva ima lahko tudi to cepivo MenQuadfi neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pri vas ali vašem otroku po cepljenju pojavijo spodaj navedene simptome:

- srbeč izpuščaj na koži,
- težko dihanje,
- oteklost obraza ali jezika,

nemudoma obiščite zdravnika. To so lahko znaki alergijske reakcije.

### **Možni neželeni učinki pri otrocih, starih od 12 do 23 mesecev:**

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 otrok)

- občutljivost, pordelost ali oteklost na mestu, kamor je bila dana injekcija
- razdražljivost
- jok
- izguba apetita
- zaspanost

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 otrok)

- zvišana telesna temperatura
- bruhanje
- driska

**Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 ljudi)

- težave s spanjem
- koprivnica
- srbenje, podplutbe, čvrstost ali izpuščaj na mestu, kamor je bila dana injekcija

## **Možni neželeni učinki pri otrocih (starih 2 leti ali več), mladostnikih in odraslih:**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- bolečina na mestu, kamor je bila dana injekcija
- mišične bolečine
- glavobol
- splošno slabo počutje

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- pordelost ali oteklost na mestu, kamor je bila dana injekcija
- zvišana telesna temperatura

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- srbenje, toplota, podplutba ali izpuščaj na mestu, kamor je bila dana injekcija
- bruhanje
- omotica
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- utrujenost

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb)

- povečane bezgavke
- driska, bolečine v trebuhu
- koprivnica, srbenje, izpuščaj
- bolečina v rokah ali nogah
- mrzlica, bolečina v pazduhi
- zatrdlina na mestu injiciranja

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če pri sebi ali otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega cepiva.

## **5. Shranjevanje cepiva MenQuadfi**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje cepivo MenQuadfi

#### En odmerek (0,5 ml) vsebuje:

- Učinkovine so:
  - Polisaharid *Neisseria meningitidis* skupine A<sup>1</sup> 10 mikrogramov
  - Polisaharid *Neisseria meningitidis* skupine C<sup>1</sup> 10 mikrogramov
  - Polisaharid *Neisseria meningitidis* skupine Y<sup>1</sup> 10 mikrogramov
  - Polisaharid *Neisseria meningitidis* skupine W<sup>1</sup> 10 mikrogramov
  - <sup>1</sup>vezan na nosilno beljakovino tetanusnega toksoida 55 mikrogramov
  
- Druge sestavine so:
  - natrijev klorid
  - natrijev acetat
  - voda za injekcije

### Izgled cepiva MenQuadfi in vsebina pakiranja

Cepivo MenQuadfi je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje.

Cepivo MenQuadfi je na voljo v pakiranjih z 1, 5 ali 10 vialami (0,5 ml) z enkratnim odmerkom in v pakiranju z 1 vialo z enkratnim odmerkom (0,5 ml), ki je pakirana skupaj z 1 prazno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo in 2 iglama.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet s cepivom in proizvajalec

#### Imetnik dovoljenja za promet s cepivom

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Francija

#### Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z cepivom:

**België/ Belgique /Belgien**  
Sanofi Belgium

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB

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**

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.: +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

**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: 800536389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM. LLLL}.**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za cepiva:

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