▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MenQuadfi, Injektionslösung
Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W und Y

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:
Polysaccharid von *Neisseria meningitidis* der Serogruppe A[1] 10 Mikrogramm,
Polysaccharid von *Neisseria meningitidis* der Serogruppe C[1] 10 Mikrogramm,
Polysaccharid von *Neisseria meningitidis* der Serogruppe Y[1] 10 Mikrogramm,
Polysaccharid von *Neisseria meningitidis* der Serogruppe W[1] 10 Mikrogramm.

[1]Konjugiert an Tetanustoxoid-Trägerprotein 55 Mikrogramm.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MenQuadfi ist indiziert zur aktiven Immunisierung von Personen ab 12 Monaten gegen eine invasive Meningokokken-Erkrankung, hervorgerufen durch *Neisseria meningitidis* der Serogruppen A, C, W und Y.

Die Anwendung dieses Impfstoffs sollte gemäß den offiziellen Impfempfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung:
- Personen ab 12 Monaten: eine Einzeldosis von 0,5 ml.

Auffrischimpfung:
- MenQuadfi kann Personen, die zuvor eine Meningokokken-Grundimmunisierung mit einem Meningokokken-Impfstoff mit denselben Serogruppen erhalten haben, als Auffrischimpfung in einer Dosierung von 0,5 ml verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).
- Langzeitdaten zur Antikörperpersistenz nach der Impfung mit MenQuadfi sind bis zu 7 Jahre nach der Impfung verfügbar (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
- Es liegen keine Daten vor, die auf die Notwendigkeit oder den Zeitpunkt einer Auffrischimpfung von MenQuadfi hinweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Andere pädiatrische Population
Die Sicherheit und Immunogenität von MenQuadfi bei Personen unter 12 Monaten sind noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

MenQuadfi sollte ausschließlich als intramuskuläre Injektion verabreicht werden, je nach Alter und Muskelmasse der geimpften Person vorzugsweise in den M. deltoideus oder den anterolateralen Bereich des Oberschenkels.

Hinweise zur Handhabung des Impfstoffs vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder nach vorheriger Anwendung des Impfstoffs oder eines Impfstoffs mit den gleichen Inhaltsstoffen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargennummer des verabreichten Produkts eindeutig festgehalten werden.

MenQuadfi darf nicht subkutan, intravaskulär oder intradermal verabreicht werden.

Es gehört zur guten klinischen Praxis, vor der Impfung die Anamnese zu erheben (unter besonderer Berücksichtigung früherer Impfungen und eventuell aufgetretener Nebenwirkungen) sowie eine klinische Untersuchung durchzuführen.

Überempfindlichkeit

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müssen für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten jederzeit bereitstehen.

Interkurrente Erkrankung

Die Impfung mit MenQuadfi sollte bei Personen, die an einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Das Vorliegen einer leichten Infektion, wie z. B. einer Erkältung, sollte jedoch nicht zu einem Aufschub der Impfung führen.

Synkope

Als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion kann es nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Es sind entsprechende Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern und Ohnmachtsreaktionen zu behandeln.

Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

Bei Anwendung von MenQuadfi bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Gerinnungsstörung, die eine Gegenanzeige bei einer intramuskulären Injektion darstellen würde, ist Vorsicht geboten, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt die Risiken der Anwendung eindeutig.

Impfschutz

MenQuadfi kann ausschließlich vor *Neisseria meningitidis* der Serogruppen A, C, W und Y schützen. Der Impfstoff bietet keinen Schutz vor anderen Serogruppen von *Neisseria meningitidis*.

Wie bei allen Impfstoffen wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort hervorgerufen.

Die Abnahme von serumbakteriziden Antikörpertitern gegen die Serogruppe A bei Verwendung von humanem Komplement im Assay (hSBA) wurde für MenQuadfi und andere tetravalente Meningokokken-Impfstoffe berichtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt. Wenn jedoch davon auszugehen ist, dass eine Person einem besonderen Expositionsrisiko gegenüber der Serogruppe A ausgesetzt ist und vor mehr als einem Jahr eine Dosis MenQuadfi erhalten hat, kann die Verabreichung einer Auffrischungsdosis in Betracht gezogen werden.

Niedrigere geometrische Mitteltiter (GMT) für hSBA gegen Serogruppe A wurden beobachtet, nachdem eine Einzeldosis MenQuadfi Kleinkindern verabreicht wurde, welche zuvor mit Serogruppe-C-Meningokokken-Konjugatimpfstoff (MenC-CRM) grundimmunisiert wurden. Nichtsdestotrotz waren die Seroprotektionsraten in den Untergruppen von MenC-grundimmunisierten Kleinkindern vergleichbar (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt. Dieser Aspekt könnte bei Personen mit hohem Risiko für eine MenA-Infektion berücksichtigt werden, die im ersten Lebensjahr einen MenC-CRM-Impfstoff erhalten haben.

Immundefizienz

Es besteht die Möglichkeit, dass bei Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten oder an einer Immundefizienz leiden, keine angemessene Immunantwort hervorgerufen werden kann (siehe Abschnitt 4.5). Bei Personen mit familiären Komplementdefizienzen (zum Beispiel C5- oder C3-Defizienz) sowie Personen, die Therapien erhalten, die die Aktivierung des terminalen Komplements hemmen (z. B. Eculizumab), besteht ein erhöhtes Risiko invasiver, von *Neisseria meningitidis* der Serogruppen A, C, W und Y hervorgerufener Erkrankungen, selbst wenn sie nach der Impfung mit MenQuadfi Antikörper entwickeln. Zur Anwendung bei immungeschwächten Patienten liegen keine Daten vor.

Tetanusimpfung

Die Impfung mit MenQuadfi ersetzt nicht die routinemäßige Tetanusimmunisierung.
Die Anwendung von MenQuadfi zusammen mit einem Tetanustoxoid-haltigen Impfstoff beeinträchtigt weder das Ansprechen auf das Tetanustoxoid noch die Sicherheit.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verwendung mit anderen Impfstoffen

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Impfstoffe müssen stets Injektionsstellen an

unterschiedlichen Gliedmaßen gewählt und unterschiedliche Spritzen verwendet werden.

Im Alter von 12 – 23 Monaten kann MenQuadfi zusammen mit jedem der folgenden Impfstoffe angewendet werden: Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff (MMR) + Varizellen-Impfstoff (V), kombinierte Diphtherie-, Tetanus-, azelluläre Pertussis-(DTaP-)Impfstoffe, einschließlich Kombinations-DTaP-Impfstoffen mit Hepatitis B (HBV), inaktiviertem Poliovirus (IPV) oder *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib), wie DTaP-IPV-HB-Hib-Impfstoff (Hib konjugiert mit Tetanustoxoid) und 13-valentem Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (PCV-13).

Im Alter von 10 – 17 Jahren kann MenQuadfi zusammen mit Impfstoffen gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis (azelluläre Komponente, adsorbiert, reduzierter Antigengehalt, Tdap) und Impfstoffen gegen humane Papillomaviren (rekombinant, adsorbiert, HPV) angewendet werden.

Es gab keine Auswirkungen auf die Immunantwort auf MenQuadfi, wenn ein Meningokokken-Serogruppe-B-Impfstoff gleichzeitig verabreicht wurde.

MenQuadfi kann gleichzeitig mit PCV-13 verabreicht werden. Bei gleichzeitiger Gabe wurden geringere hSBA-GMT an Tag 30 nach Verabreichung für die Serogruppe A beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt. Als Vorsichtsmaßnahme könnte bei Kindern im Alter von 12 – 23 Monaten mit hohem Risiko für eine Erkrankung durch Serogruppe A die getrennte Verabreichung von MenQuadfi- und PCV-13-Impfstoff in Erwägung gezogen werden.

Meningokokken-Impfstoff-naive Kinder (im Alter von 10 – 17 Jahren) zeigten keine unterlegene Immunantwort auf das PT-Antigen und eine geringere Immunantwort auf FHA-, PRN- und FIM-Antigene, wenn der Tdap-Impfstoff gleichzeitig mit MenQuadfi und HPV verabreicht wurde, gegenüber dem Tdap-Impfstoff, der nur gleichzeitig mit dem HPV-Impfstoff verabreicht wurde. Die klinische Bedeutung der beobachteten Pertussis-Antigenreaktionen, die auch bei den bestehenden tetravalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoffen beobachtet wurden, ist unbekannt.

Gleichzeitig angewendete Impfstoffe sollten immer an separaten Injektionsstellen und vorzugsweise kontralateral verabreicht werden.

Die zeitgleiche Verabreichung von MenQuadfi und anderen Impfstoffen als den oben aufgeführten wurde nicht untersucht.

Verwendung mit systemischen immunsuppressiven Arzneimitteln

Es ist zu erwarten, dass bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie möglicherweise keine ausreichende Immunantwort erzielt wird (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte klinische Daten zur Anwendung von MenQuadfi bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Form einer Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3). MenQuadfi sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken, inklusive die für den Fötus, überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob MenQuadfi in die Muttermilch übergeht. MenQuadfi sollte während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Fertilität

Es wurde eine Studie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität an weiblichen Kaninchen durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die Paarungsleistung oder die weibliche Fertilität festgestellt. Zur männlichen Fertilität wurden keine Studien durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

MenQuadfi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Einige der unter Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können jedoch die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit einer Einzeldosis MenQuadfi bei Personen ab 12 Monaten wurde in sieben randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen pivotalen Studien untersucht. 6.308 Probanden erhielten im Rahmen dieser Studien entweder eine Grundimmunisierung (N = 5.906) oder eine Auffrischimpfung (N = 402) mit einer Dosis MenQuadfi und gingen in die Sicherheitsanalysen ein. Dies umfasste 1.389 Kleinkinder im Alter von 12 bis 23 Monaten, 498 Kinder im Alter von 2 bis 9 Jahren, 2.289 Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren, 1.684 Erwachsene im Alter von 18 bis 55 Jahren, 199 ältere Erwachsene im Alter von 56 bis 64 Jahren und 249 ältere Personen im Alter von 65 Jahren und älter. Davon erhielten 392 Jugendliche MenQuadfi zusammen mit Tdap und HPV, und 589 Kleinkinder erhielten MenQuadfi zusammen mit MMR + V (N = 189), DTaP-IPV-HB-Hib (N = 200) oder PCV-13 (N = 200).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung mit einer Einzeldosis MenQuadfi allein berichtet wurden, waren bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten Reizbarkeit (36,7 %) und Druckschmerz an der Injektionsstelle (30,6 %) und bei Kindern ab 2 Jahren Schmerz an der Injektionsstelle (38,7 %) und Myalgie (30,5 %). Diese Nebenwirkungen waren meist leicht oder mäßig schwer ausgeprägt.
Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen nach einer Auffrischimpfung mit MenQuadfi bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 15 Jahren war mit der bei Jugendlichen und Erwachsenen, die eine Grundimmunisierung mit MenQuadfi erhielten, vergleichbar.

Die Raten der Nebenwirkungen innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung bei Kleinkindern waren vergleichbar, wenn MMR + V gleichzeitig mit oder ohne MenQuadfi verabreicht wurden und wenn DTaP-IPV-HB-Hib mit oder ohne MenQuadfi verabreicht wurde. Insgesamt war die Rate der Nebenwirkungen bei Kleinkindern höher, die PCV-13 gleichzeitig mit MenQuadfi (36,5 %) erhielten, als bei Kleinkindern, die PCV-13 allein erhielten (17,2 %).

In einer weiteren klinischen Studie erhielten Jugendliche und Erwachsene im Alter von 13 bis 26 Jahren, die 3 bis 6 Jahre zuvor mit MenQuadfi grundimmunisiert worden waren, MenQuadfi in Kombination mit dem Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe B (MenB), Trumenba (N = 93) oder Bexsero (N = 92).
Die Häufigkeit und Intensität der systemischen Reaktionen innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung waren tendenziell höher, wenn MenQuadfi gleichzeitig mit dem MenB-Impfstoff verabreicht wurde, als wenn MenQuadfi allein verabreicht wurde. Die häufigste systemische Reaktion war Myalgie von milder Intensität, die bei Jugendlichen und Erwachsenen, die MenQuadfi und den MenB-Impfstoff gleichzeitig erhielten (Trumenba, 65,2 %; Bexsero, 63 %), häufiger auftrat als bei denen, die nur MenQuadfi erhielten (32,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen, wie unten aufgeführt, wurden in klinischen Studien mit MenQuadfi bei alleiniger Verabreichung an Probanden ab 2 Jahren identifiziert und während der Überwachung nach Markteinführung. Das bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten beobachtete Sicherheitsprofil wird im Abschnitt „Kinder und Jugendliche“ vorgestellt.
Die Nebenwirkungen werden gemäß der folgenden Häufigkeitskategorien aufgelistet:
sehr häufig (≥ 1/10);
häufig (≥ 1/100, < 1/10);
gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100);
selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000);
sehr selten (< 1/10 000);
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von MenQuadfi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren war im Allgemeinen vergleichbar mit dem bei Erwachsenen. Erytheme und Schwellungen an der Injektionsstelle von MenQuadfi wurden bei Kindern im Alter von 2 bis 9 Jahren häufiger gemeldet (sehr häufig) als in den älteren Altersgruppen.

Bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten wurden Erytheme und Schwellungen (sehr häufig) an der Injektionsstelle von MenQuadfi sowie Erbrechen (häufig) und Diarrhö (häufig) häufiger gemeldet als in den älteren Altersgruppen. Die folgenden Nebenwirkungen, die unten in Tabelle 2 aufgeführt

sind, wurden nach der Verabreichung von MenQuadfi bei Kleinkindern während klinischer Studien und während der Überwachung nach Markteinführung berichtet.

Siehe Tabelle 2.

Ältere Bevölkerung

Insgesamt wurden innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung mit einer Einzeldosis MenQuadfi die gleichen lokalen und systemischen Nebenwirkungen bei älteren Erwachsenen (≥ 56 Jahre) und bei jüngeren Erwachsenen (18 bis 55 Jahre) beobachtet, jedoch mit geringerer Häufigkeit; mit Ausnahme des Juckreizes an der Injektionsstelle, der bei älteren Erwachsenen häufiger (häufig) auftrat. Diese Nebenwirkungen waren meist von leichter oder mäßiger Intensität.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
D-63225 Langen
Tel: +49 (0) 6103 77 0
Fax: +49 (0) 6103 77 1234
Website: http://www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Überdosierung mit MenQuadfi ist aufgrund der Darreichungsform als Einzeldosisfläschchen unwahrscheinlich. Im Falle einer Überdosierung werden eine Überwachung der Vitalfunktionen und eine mögliche symptomatische Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Meningokokken-Impfstoffe, ATC-Code: J07AH08.

Wirkmechanismus

Antikapsuläre Meningokokken-Antikörper schützen über eine komplementvermittelte bakterizide Aktivität vor Meningokokken-Erkrankungen.
MenQuadfi induziert die Produktion bakterizider Antikörper gegen die Kapselpolysaccharide von *Neisseria meningitidis* der Serogruppen A, C, W und Y.

Immunogenität

Die Immunogenität einer Einzeldosis MenQuadfi zur Grundimmunisierung von Kleinkindern (12–23 Monate), Kindern und Jugendlichen (2–17 Jahre), Erwachsenen (18–55 Jahre) und älteren Erwachsenen (ab 56 Jahren) wurde in sechs pivotalen Studien und einer zusätzlichen Studie mit Kleinkindern (12–23 Monate) untersucht. Die Immunogenität einer Einzeldosis MenQuadfi als Auffrischimpfung (Probanden im Alter von 15–55 Jahren) wurde in einer pivotalen Studie untersucht. Darüber hinaus wurden die Antikörperpersistenz nach der Grundimmunisierung und die Immunogenität einer Auffrischungsdosis in drei Studien mit Kindern (4–5 Jahre), Jugendlichen und Erwachsenen (13–26 Jahre) sowie älteren Erwachsenen (≥ 59 Jahre) beurteilt.

Primäre Immunogenitätsanalysen wurden anhand der serumbakteriziden Aktivität (SBA) unter Verwendung des humanen Serums als Quelle exogenen Komplements (hSBA) gemessen. Kaninchenkomplementdaten (rSBA) sind in Untergruppen in allen Altersgruppen verfügbar und folgen im Allgemeinen den Trends, die mit Humankomplementdaten (hSBA) beobachtet wurden. Außerdem wurden alle Probanden in der MEQ00065-Studie (NCT03890367) anhand von hSBA

Tabelle 1: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Verabreichung von MenQuadfi aus klinischen Studien und während der Überwachung nach Markteinführung bei Probanden ab 2 Jahren

Organklasse des MedDRA-Systems	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Erbrechen, Übelkeit
	Selten	Durchfall, Magenschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten	Urtikaria, Pruritus, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
	Selten	Schmerzen in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Unwohlsein
		Schmerzen an der Injektionsstelle
	Häufig	Fieber
		An der Injektionsstelle: Schwellung, Erythem
	Gelegentlich	Ermüdung
		An der Injektionsstelle: Pruritus, Wärme, Blutergüsse, Ausschlag
	Selten	Schüttelfrost, Schmerzen in der Achselhöhle
		An der Injektionsstelle: Induration
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaxie
	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Verabreichung von MenQuadfi aus klinischen Studien und während der Überwachung nach Markteinführung an Probanden von 12 Monaten bis 23 Monaten

Organklasse des MedDRA-Systems	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Reizbarkeit
	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Benommenheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Erbrechen, Durchfall
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Anormales Weinen
		An der Injektionsstelle: Druckschmerz/ Schmerz, Erythem, Schwellung
	Häufig	Fieber
	Gelegentlich	An der Injektionsstelle: Juckreiz, Verhärtung, Blutergüsse, Ausschlag
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaxie
	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit

und rSBA für Serogruppe C auf primäre Immunogenität beurteilt.

Klinische Daten zur Persistenz der Antikörperantwort ≥ 3 Jahre nach der Grundimmunisierung mit MenQuadfi liegen für Kinder im Alter von 4 – 5 Jahren, Jugendliche und Erwachsene (13 – 26 Jahre) sowie ältere Erwachsene (≥ 59 Jahre) vor. Klinische Daten nach einer Auffrischimpfung mit MenQuadfi bei diesen Probanden liegen ebenfalls vor.

Immunogenität bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten

Die Immunogenität bei Probanden im Alter von 12 bis 23 Monaten wurde in drei klinischen Studien untersucht (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371] und MEQ00065 [NCT03890367]).

Die MET51 wurde bei Probanden durchgeführt, die entweder zuvor nicht gegen Meningokokken geimpft worden waren oder in ihrem ersten Lebensjahr mit monovalenten Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffen geimpft wurden (siehe Tabelle 3).

Ansprechen bei Probanden, die im ersten Lebensjahr bereits mit MenC-Konjugatimpfstoffen geimpft wurden
Die meisten der mit einem monovalenten Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff grundimmunisierten Kleinkinder (im Alter von 12 bis 23 Monaten) in der Studie MET51 wiesen hSBA-Titer ≥ 1 : 8 auf: in der MenQuadfi-Gruppe (N = 198) ≥ 86,7 % und in der MenACWY-TT-Gruppe (N = 99) ≥ 85,7 % an Tag 30 nach der Impfung. Diese Kleinkinder haben im Säuglingsalter MenC-TT- oder MenC-CRM-Impfstoffe erhalten. Die Seroprotektionsraten nach der Impfung waren für alle Serogruppen unabhängig von der Grundimmunisierung bei MenQuadfi und MenACWY-TT vergleichbar.

Bei den mit MenC-CRM grundimmunisierten Probanden waren die GMT für die Serogruppe A in der MenQuadfi-Gruppe (N = 49) niedriger als in der MenACWY-TT-Gruppe (N = 25) (12,0 [8,23; 17,5] vs. 42,2 [25,9; 68,8]). Nach Verabreichung von MenQuadfi waren die Seroprotektionsraten (hSBA-Titer ≥ 1 : 8) bei den mit MenC-CRM grundimmunisierten Probanden niedriger, aber immer noch vergleichbar für die Serogruppen A und W im Vergleich zu denen der MenACWY-TT-Gruppe (A: 68,8 % [53,7; 81,3] vs. 96,0 % [79,6; 99,9]; W: 68,1 % [52,9; 80,9] vs. 79,2 % [57,8; 92,9]). Die Raten der Serogruppe Y waren höher, aber immer noch vergleichbar mit denen in der MenACWY-TT-Gruppe [95,8 % (85,7; 99,5) vs. 80,0 % (59,3; 93,2)]. Die Raten der Serogruppe C waren in beiden Gruppen vergleichbar (95,7 % [85,5; 99,5] vs. 92,0 % [74,0; 99,0]). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt. Dieser Aspekt könnte bei Personen mit hohem Risiko für eine MenA-Infektion in Betracht gezogen werden, die den MenC-CRM-Impfstoff in ihrem ersten Lebensjahr erhalten haben.

Die MET57 (NCT03205371) wurde mit zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monate durchgeführt, um die Immunogenität der Anwendung von MenQuadfi zusammen mit pädiatrischen Impfstoffen (MMR + V, DTaP-IPV-HB-Hib oder PCV-13) zu bewerten. Insgesamt waren die hSBA-Seroprotektionsraten nach der Impfung bei den Probanden, die MenQuadfi erhielten, für alle Serogruppen hoch (zwischen 88,9 % und 100 %). Die Serum-Antikörperantwort und die Seroprotektionsraten für die Serogruppe A waren vergleichbar bei gleichzeitiger Verabreichung von MenQuadfi mit PCV-13 und der alleinigen Verabreichung (56,1 %, [95 %-KI 48,9; 63,2] und 83,7 % [95 %-KI 77,7; 88,6] vs. 71,9 % [95 %-KI 61,8; 80,6] und 90,6 % [95 %-KI 82,9; 95,6]). Es gab Unterschiede bei den hSBA-GMT für die Serogruppe A, wenn MenQuadfi zusammen mit PCV-13 (N = 196) verabreicht wurde, im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von MenQuadfi (N = 96) (24,6 [95 %-KI 20,2; 30,1] und 49,0 [95 %-KI 36,8; 65,3]). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt, aber diese Beobachtung könnte bei Personen mit hohem Risiko für eine MenA-Infektion in Betracht gezogen werden, und folglich könnten Impfungen mit MenQuadfi und PCV-13 getrennt durchgeführt werden.

Tabelle 3: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort auf MenQuadfi und MenACWY-TT-Impfstoff 30 Tage nach der Impfung bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Probanden sowie kombiniert bei naiven und MenC-grundimmunisierten Probanden im Alter von 12 bis 23 Monaten (Studie MET51*)

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi (95 %-KI) naiv	MenACWY-TT (95 %-KI) naiv	MenQuadfi (95 %-KI) kombiniert (naiv + MenC-grundimmunisiert)	MenACWY-TT (95 %-KI) kombiniert (naiv + MenC-grundimmunisiert)
A	N = 293	N = 295	N = 490	N = 393 – 394
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)**	90,8 (86,9; 93,8)	89,5 (85,4; 92,7)	90,4 (87,4; 92,9)	91,6 (88,4; 94,2)
% Serum-Antikörperantwort	76,8 (71,5; 81,5)	72,5 (67,1; 77,6)	76,5 (72,5; 80,2)	77,1 (72,6; 81,2)
hSBA-GMT	28,7 (25,2; 32,6)	28,0 (24,4; 32,1)	29,9 (26,9; 33,2)	34,5 (30,5; 39,0)
C	N = 293	N = 295	N = 489	N = 393 – 394
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)**	99,3 (97,6; 99,9)	81,4 (76,4; 85,6)	99,2 (97,9; 99,8)	85,5 (81,7; 88,9)
% Serum-Antikörperantwort	98,3 (96,1; 99,4)	71,5 (66,0; 76,6)	97,1 (95,2; 98,4)	77.4 (72,9; 81,4)
hSBA-GMT	436 (380; 500)	26,4 (22,5; 31,0)	880 (748; 1035)	77,1 (60,7; 98,0)
W	N = 293	N = 296	N = 489	N = 393 – 394
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84,0 (80,0; 87,5)
% Serum-Antikörperantwort	67,6 (61,9; 72,9)	66,6 (60,9; 71,9)	70,8 (66,5; 74,8)	68,4 (63,6; 73,0)
hSBA-GMT	22,0 (18,9; 25,5)	16,4 (14,4; 18,6)	24,4 (21,8; 27,5)	17,7 (15,8; 19,8)
Y	N = 293	N = 296	N = 488 – 490	N = 394 – 395
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)**	93,2 (89,7; 95,8)	91,6 (87,8; 94,5)	94,3 (91,8; 96,2)	91,6 (88,5; 94,2)
% Serum-Antikörperantwort	81,9 (77,0; 86,1)	79,1 (74,0; 83,5)	84,8 (81,3; 87,9)	78,9 (74,6; 82,9)
hSBA-GMT	38,0 (33,0; 43,9)	32,2 (28,0; 37,0)	41,7 (37,5; 46,5)	31,9 (28,4; 36,0)

*Kennzeichnung der klinischen Studie NCT02955797.
N: Zahl der Probanden im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen. Die Anzahl der Teilnehmer variiert je nach Zeitpunkten und Serogruppe.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.
**Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt.

Die MEQ00065-(NCT03890367-)Studie wurde mit zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten durchgeführt, um die Immunogenität gegenüber Serogruppe C anhand von hSBA- und rSBA-Assays nach Verabreichung einer Einzeldosis MenQuadfi im Vergleich zu MenACWY-TT oder MenC-TT zu beurteilen.

Die Überlegenheit von MenQuadfi wurde im Vergleich zum MenACWY-TT-Impfstoff für die hSBA-Seroprotektionsrate und hSBA- und rSBA-GMT gegenüber der Meningokokken-Serogruppe C nachgewiesen. Die Nichtunterlegenheit wurde für die rSBA-Seroprotektionsrate gegenüber der Meningokokken-Serogruppe C nachgewiesen.

Die Überlegenheit von MenQuadfi wurde auch im Vergleich zum MenC-TT-Impfstoff für die rSBA- und hSBA-GMT gegenüber der Meningokokken-Serogruppe C und die Nichtunterlegenheit wurde für die rSBA- und hSBA-Seroprotektionsraten gegenüber der Meningokokken-Serogruppe C nachgewiesen (siehe Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5.

Tabelle 4: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort von hSBA und rSBA für Serogruppe C auf die Impfstoffe MenQuadfi, MenACWY-TT und MenC-TT 30 Tage nach der Impfung bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Probanden im Alter von 12 bis 23 Monaten (Studie MEQ00065*)

Endpunkte	MenQuadfi (95 %-KI)	MenACWY-TT (95 %-KI)	MenC-TT (95 %-KI)	MenQuadfi (95 %-KI)	MenACWY-TT (95 %-KI)	MenC-TT (95 %-KI)
	hSBA			rSBA		
	N = 214	N = 211	N = 216	N = 213	N = 210	N = 215
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	99,5[# §] (97,4; 100)	89,1 (84,1; 93,0)	99,5 (97,4; 100)	100[¶] (98,3; 100)	94,8 (90,8; 97,4)	100 (98,3; 100)
% Serum-Antikörperantwort	99,5 (97,4; 100)	83,4 (77,7; 88,2)	99,1 (96,7; 99,9)	99,5 (97,4; 100)	92,9 (88,5; 95,9)	99,5 (97,4; 100)
GMT	515[$] (450; 591)	31,6 (26,5; 37,6)	227 (198; 260)	2143[¥] (1870; 2456)	315 (252; 395)	1624 (1425; 1850)

* Kennzeichnung der klinischen Studie NCT03890367.
# Überlegenheit von MenQuadfi gegenüber MenACWY-TT nachgewiesen (hSBA-Seroprotektionsraten).
§ Nichtunterlegenheit von MenQuadfi im Vergleich zu MenC-TT nachgewiesen (hSBA-Seroprotektionsraten).
$ Überlegenheit von MenQuadfi gegenüber MenACWY-TT und MenC-TT (hSBA-GMT) nachgewiesen.
¶ Nichtunterlegenheit von MenQuadfi im Vergleich zu MenACWY-TT und MenC-TT nachgewiesen (rSBA-Seroprotektionsraten).
¥ Überlegenheit von MenQuadfi im Vergleich zu MenACWY-TT und MenC-TT (rSBA-GMT) nachgewiesen.
N: Zahl der Probanden im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.

Immunogenität bei Kindern im Alter von 2 bis 9 Jahren

Die Immunogenität bei Probanden im Alter von 2 bis 9 Jahren wurde in der Studie MET35 (NCT03077438) (stratifiziert nach den Altersgruppen 2 bis 5 und 6 bis 9 Jahre) bewertet, indem die Serum-Antikörperantworten nach Anwendung von MenQuadfi oder MenACWY-CRM miteinander verglichen wurden.

Insgesamt wurde für die Probanden im Alter von 2 bis 9 Jahren mit MenQuadfi im Vergleich zu MenACWY-CRM für alle vier Serogruppen eine immunologische Nichtunterlegenheit, basierend auf der Serum-Antikörperantwort, gemessen mittels hSBA, nachgewiesen.

Siehe Tabelle 5.

Immunogenität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren

Die Immunogenität bei Probanden im Alter von 10 bis 17 Jahren wurde in zwei Studien untersucht, in denen die Serum-Antikörperantwort nach Anwendung von MenQuadfi mit der von MenACWY-CRM (MET50 [NCT02199691]) oder MenACWY-DT (MET43 [NCT02842853]) verglichen wurde.

Die MET50 wurde mit zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Probanden durchgeführt, und die Serum-Antikörperantwort wurde nach Anwendung von MenQuadfi allein, von MenACWY-CRM allein, von MenQuadfi zusammen mit Tdap und HPV sowie von Tdap und HPV allein bewertet.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6.

Die Studie MET43 wurde durchgeführt, um die Immunogenität von MenQuadfi im Vergleich zu MenACWY-DT bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (im Alter von 10 bis 55 Jahren) zu bewerten.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 6.

Immunogenität bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren

Die Immunogenität bei Probanden im Alter von 18 bis 55 Jahren wurde in der Studie

Tabelle 5: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort auf MenQuadfi und MenACWY-CRM 30 Tage nach der Impfung bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Probanden im Alter von 2 bis 5 Jahren sowie 6 bis 9 Jahren (Studie MET35*)

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

*Kennzeichnung der klinischen Studie NCT03077438.
N: Zahl der Probanden im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen.
Die Anzahl der Teilnehmer variiert je nach Zeitpunkten und Serogruppe.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.

Tabelle 6: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort auf MenQuadfi und MenACWY-CRM 30 Tage nach der Impfung bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Probanden im Alter von 10 bis 17 Jahren (Studie MET50*)

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi (95 %-KI)		MenACWY-CRM (95 %-KI)	
A	N = 463		N = 464	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	93,5	(90,9; 95,6)	82,8	(79,0; 86,1)
% Serum-Antikörperantwort**#	75,6	(71,4; 79,4)	66,4	(61,9; 70,7)
hSBA-GMT	44,1	(39,2; 49,6)	35,2	(30,3; 41,0)
C	N = 462		N = 463	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	98,5	(96,9; 99,4)	76,0	(71,9; 79,8)
% Serum-Antikörperantwort**#	97,2	(95,2; 98,5)	72,6	(68,3; 76,6)
hSBA-GMT	387	(329; 456)	51,4	(41,2; 64,2)
W	N = 463		N = 464	
% ≥ 1 : 8 Seroprotektion)	99,1	(97,8; 99,8)	90,7	(87,7; 93,2)
% Serum-Antikörperantwort**#	86,2	(82,7; 89,2)	66,6	(62,1; 70,9)
hSBA-GMT	86,9	(77,8; 97,0)	36,0	(31,5; 41,0)
Y	N = 463		N = 464	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	97,2	(95,2; 98,5)	83,2	(79,5; 86,5)
% Serum-Antikörperantwort**#	97,0	(95,0; 98,3)	80,8	(76,9; 84,3)
hSBA-GMT	75,7	(66,2; 86,5)	27,6	(23,8; 32,1)

*Kennzeichnung der klinischen Studie NCT02199691.
N: Zahl der Probanden im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.
**hSBA-Titer nach der Impfung ≥ 1 : 8 bei Probanden mit hSBA-Titern vor der Impfung < 1 : 8 oder mindestens 4-facher Anstieg der hSBA-Titer zwischen den Messungen vor und nach der Impfung bei Probanden mit hSBA-Titern vor der Impfung ≥ 1 : 8.
Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt.

Tabelle 7: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort auf MenQuadfi und MenACWY-DT 30 Tage nach der Impfung bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Probanden im Alter von 10 bis 17 Jahren (Studie MET43*)

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi (95 %-KI)		MenACWY-DT (95 %-KI)	
A	N = 1.097		N = 300	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	96,2	(94,9; 97,2)	89,0	(84,9; 92,3)
% Serum-Antikörperantwort**	74,0	(71,3; 76,6)	55,3	(49,5; 61,0)
hSBA-GMT	78	(71,4; 85,2)	44,2	(36,4; 53,7)
C	N = 1.097–1.098		N = 300	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	98,5	(97,5; 99,1)	74,7	(69,3; 79,5)
% Serum-Antikörperantwort**	95,6	(94,2; 96,8)	53,3	(47,5; 59,1)
hSBA-GMT	504	(456; 558)	44,1	(33,7; 57,8)
W	N = 1.097		N = 300	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	98,3	(97,3; 99,0)	93,7	(90,3; 96,1)
% Serum-Antikörperantwort**	84,5	(82,2; 86,6)	72,0	(66,6; 77,0)
hSBA-GMT	97,2	(88,3; 107)	59,2	(49,1; 71,3)
Y	N = 1.097		N = 300	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	99,1	(98,3; 99,6)	94,3	(91,1; 96,7)
% Serum-Antikörperantwort**	95,6	(94,2; 96,8)	85,7	(81,2; 89,4)
hSBA-GMT	208	(189; 228)	80,3	(65,6; 98,2)

*Kennzeichnung der klinischen Studie NCT02842853.
N: Zahl der Probanden im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen. Die Anzahl der Teilnehmer variiert je nach Zeitpunkten und Serogruppe.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.
**Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt.

MET43 (NCT02842853) bewertet, in der MenQuadfi mit MenACWY-DT verglichen wurde.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 7.

Immunogenität bei Erwachsenen ab 56 Jahren

Die Immunogenität bei Erwachsenen ≥ 56 Jahre (Mittelwert 67,1 Jahre, Altersspanne 56,0 – 97,2 Jahre) wurde in der Studie MET49 (NCT02842866) untersucht, in der die Immunogenität von MenQuadfi mit einem MenACWY-Polysaccharid-Impfstoff verglichen wurde.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 7.

Persistenz der Immunantwort und Ansprechen auf die Auffrischimpfung mit MenQuadfi

Die Antikörperpersistenz nach der Grundimmunisierung und Immunogenität einer MenQuadfi-Auffrischungsdosis wurden in drei Studien bei Kindern (4 – 5 Jahre), Jugendlichen und Erwachsenen (13 – 26 Jahre) und älteren Erwachsenen (≥ 59 Jahre) untersucht.

Persistenz der Immunantwort und Ansprechen auf die Auffrischimpfung mit MenQuadfi bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren

Die Studie MET62 (NCT03476135) untersuchte die Antikörperpersistenz einer Erstimpfung, die Immunogenität und die Sicherheit einer Auffrischimpfung von MenQuadfi bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren. Diese Kinder wurden 3 Jahre zuvor im Rahmen der Phase-II-Studie MET54 im Alter von 12 bis 23 Monaten mit einer Einzeldosis MenQuadfi oder MenACWY-TT grundimmunisiert. Die Persistenz der Antikörper vor der MenQuadfi-Auffrischimpfung und die Immunantwort auf die Auffrischimpfung wurden in Abhängigkeit von dem Impfstoff (MenQuadfi oder MenACWY-TT) bewertet, den die Kinder vor 3 Jahren erhalten hatten (siehe Tabelle 10).

Für alle Serogruppen waren die hSBA-GMT an Tag 30 nach der Erstimpfung höher als an Tag 0 vor der Auffrischimpfung mit MenQuadfi oder MenACWY-TT. Die GMT-Werte vor der Auffrischimpfung waren höher als die vor der Erstimpfung, was auf eine langfristige Persistenz der Immunantwort hindeutet.

Nach der Auffrischimpfung lagen die Seroprotektionsraten bei den mit MenQuadfi grundimmunisierten Kindern für alle Serogruppen bei nahezu 100 %.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 8.

Persistenz der Immunantwort und Ansprechen auf die Auffrischimpfung mit MenQuadfi bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 13 bis 26 Jahren

MET59 (NCT04084769) untersuchte die Antikörperpersistenz einer Erstimpfung, die Immunogenität und die Sicherheit einer Auffrischimpfung von MenQuadfi bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 13 bis 26 Jahren, die eine Einzeldosis von MenQuadfi in der Studie MET50 oder MET43 oder MenACWY-CRM in der Studie MET50 oder außerhalb von Studien von Sanofi Pasteur drei bis sechs Jahre zuvor erhalten hatten. Die Persistenz der Antikörper vor der MenQuadfi-Auffrischimpfung und die Immunantwort auf die Auffrischimpfung wurden in Abhängigkeit von dem Impfstoff (MenQuadfi oder MenACWY-CRM) bewertet, den die Probanden 3 – 6 Jahre zuvor erhalten hatten (siehe Tabelle 11).

Für alle Serogruppen waren die hSBA-GMTs bei den mit MenQuadfi und MenACWY-CRM grundimmunisierten Probanden an Tag 30 nach der Erstimpfung höher als an Tag 0 vor

Tabelle 8: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort auf MenQuadfi und MenACWY-DT 30 Tage nach der Impfung bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Probanden im Alter von 18 bis 55 Jahren (Studie MET43*)

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi (95 %-KI)		MenACWY-DT (95 %-KI)	
A	N = 1.406 – 1.408		N = 293	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	93,5	(92,1; 94,8)	88,1	(83,8; 91,5)
% Serum-Antikörperantwort**	73,5	(71,2; 75,8)	53,9	(48,0; 59,7)
hSBA-GMT	106	(97,2; 117)	52,3	(42,8; 63,9)
C	N = 1.406 – 1.408		N = 293	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	93,5	(92,0; 94,7)	77,8	(72,6; 82,4)
% Serum-Antikörperantwort**	83,4	(81,4; 85,3)	42,3	(36,6; 48,2)
hSBA-GMT	234	(210; 261)	37,5	(29,0; 48,5)
W	N = 1.408 – 1.410		N = 293	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)
% Serum-Antikörperantwort**	77,0	(74,7; 79,2)	50,2	(44,3; 56,0)
hSBA-GMT	75,6	(68,7; 83,2)	33,2	(26,3; 42,0)
Y	N = 1.408 – 1.410		N = 293	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	98,6	(97,8; 99,1)	81,2	(76,3; 85,5)
% Serum-Antikörperantwort**	88,1	(86,3; 89,8)	60,8	(54,9; 66,4)
hSBA-GMT	219	(200; 239)	54,6	(42,3; 70,5)

*Kennzeichnung der klinischen Studie NCT02842853.
N: Zahl der Probanden im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen. Die Anzahl der Teilnehmer variiert je nach Zeitpunkt und Serogruppe.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.
**Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt.

Tabelle 9: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort auf MenQuadfi und MenACWY-Polysaccharid-Impfstoff 30 Tage nach der Impfung bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Probanden ab 56 Jahren (Studie MET49*)

Endpunkt der Serogruppe	MenQuadfi (95 %-KI)		MenACWY-Polysaccharid-Impfstoff (95 %-KI)	
A	N = 433		N = 431	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	89,4	(86,1; 92,1)	84,2	(80,4; 87,5)
% Serum-Antikörperantwort**	58,2	(53,4; 62,9)	42,5	(37,7; 47,3)
hSBA-GMT	55,1	(46,8; 65,0)	31,4	(26,9; 36,7)
C	N = 433		N = 431	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	90,1	(86,9; 92,7)	71,0	(66,5; 75,2)
% Serum-Antikörperantwort**	77,1	(72,9; 81,0)	49,7	(44,8; 54,5)
hSBA-GMT	101	(83,8; 123)	24,7	(20,7; 29,5)
W	N = 433		N = 431	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	77,4	(73,1; 81,2)	63,1	(58,4; 67,7)
% Serum-Antikörperantwort**	62,6	(57,8; 67,2)	44,8	(40,0; 49,6)
hSBA-GMT	28,1	(23,7; 33,3)	15,5	(13,0; 18,4)
Y	N = 433		N = 431	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	91,7	(88,7; 94,1)	67,7	(63,1; 72,1)
% Serum-Antikörperantwort**	74,4	(70,0; 78,4)	43,4	(38,7; 48,2)
hSBA-GMT	69,1	(58,7; 81,4)	21,0	(17,4; 25,3)

*Kennzeichnung der klinischen Studie NCT02842866.
N: Zahl der Probanden im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.
**Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt.

der Auffrischung. Die GMT-Werte vor der Auffrischimpfung waren höher als die vor der Erstimpfung, was auf eine langfristige Persistenz der Immunreaktion hindeutet.

Nach der Auffrischimpfung lagen die Seroprotektionsraten für alle Serogruppen bei Jugendlichen und Erwachsenen, die mit MenQuadfi grundimmunisiert wurden, bei nahezu 100 %.

Siehe Tabelle 11 auf Seite 9.

Persistenz der Immunantwort und Ansprechen auf die Auffrischimpfung mit MenQuadfi bei Erwachsenen ≥ 59 Jahren

MEQ00066 (NCT04142242) untersuchte die Antikörperpersistenz einer Erstimpfung, die Immunogenität und die Sicherheit einer Auffrischimpfung von MenQuadfi bei Erwachsenen ≥ 59 Jahren, die ≥ 3 Jahre zuvor in der Studie MET49 oder MET44 eine Einzeldosis von MenQuadfi oder MenACWY-PS erhalten hatten.

Persistenz nach 3 Jahren
Die Persistenz der Antikörper vor der MenQuadfi-Auffrischimpfung und die Immunantwort auf die Auffrischimpfung wurden in Abhängigkeit von dem Impfstoff (MenQuadfi oder MenACWY-PS) bewertet, den die Probanden 3 Jahre zuvor in der MET49 erhalten hatten (Tabelle 12).

Bei allen Serogruppen waren die hSBA-GMT-Werte an Tag 30 nach der ersten Dosis höher als an Tag 0 vor der Auffrischimpfung, und zwar sowohl bei den mit MenQuadfi als auch bei den mit MenACWY-PS grundimmunisierten Erwachsenen. Darüber hinaus waren die GMT-Werte vor der Auffrischimpfung in beiden Gruppen höher als die vor der ersten Dosis für die Serogruppen C, W und Y (was auf eine langfristige Persistenz der Immunantwort für diese Serogruppen hindeutet) und vergleichbar für die Serogruppe A.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 10.

Persistenz nach 6 bis 7 Jahren
Die Persistenz der Antikörper wurde in Abhängigkeit von dem Impfstoff (MenQuadfi oder MenACWY-PS) bewertet, den die Probanden 6 – 7 Jahre zuvor in der Studie MET44 erhalten hatten (Tabelle 13).

Bei allen Serogruppen waren die hSBA-GMT-Werte bei den mit MenQuadfi grundimmunisierten Erwachsenen an Tag 30 nach der Erstimpfung höher als an Tag 0 vor der Auffrischimpfung. Die GMT-Werte vor der Auffrischimpfung waren bei den mit MenQuadfi grundimmunisierten Erwachsenen für die Serogruppen C, W und Y höher als die Werte vor der Erstimpfung, was auf eine langfristige Persistenz der Immunantwort für diese Serogruppen hindeutet, und für die Serogruppe A vergleichbar.

Siehe Tabelle 13 auf Seite 11.

Ansprechen auf die Auffrischimpfung bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter ab 15 Jahren, die mit anderen MenACWY-Impfstoffen grundimmunisiert wurden

In der Studie MET56 (NCT02752906) wurde die Immunogenität einer Auffrischimpfung mit MenQuadfi mit der einer Auffrischimpfung mit MenACWY-DT bei Probanden im Alter ab 15 Jahren verglichen. Diese Probanden hatten 4 bis 10 Jahre zuvor eine Grundimmunisierung mit einem tetravalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff (MenACWY-CRM (11,3 %) oder MenACWY-DT (86,3 %)) erhalten.

Zu Studienbeginn waren die hSBA-Seroprotektionsraten und -GMT bei den Serogruppen A, C, W und Y vergleichbar.

Siehe Tabelle 14 auf Seite 11.

Tabelle 10: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort 30 Tage nach der Auffrischimpfung und der Persistenz bei Kindern (im Alter von 4 bis 5 Jahren), die 3 Jahre zuvor in der Studie MET54* mit MenQuadfi oder MenACWY-TT grundimmunisiert wurden (Studie MET62)**

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenQuadfi-Grundimmunisierten (95 %-KI)			MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenACWY-TT-Grundimmunisierten (95 %-KI)			MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenQuadfi-Grundimmunisierten + MenACWY-TT-Grundimmunisierten (95 %-KI)		
	Persistenz# N = 42		Auffrisch-impfung$ N = 40	Persistenz# N = 49		Auffrisch-impfung$ N = 44	Persistenz# N = 91		Auffrisch-impfung$ N = 84
	30 Tage nach Erst-impfung	Tag 0 vor Auffrisch-impfung		30 Tage nach Erst-impfung	Tag 0 vor Auffrisch-impfung		30 Tage nach Erst-impfung	Tag 0 vor Auffrisch-impfung	
A									
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	97,6 (87,4; 99,9)	66,7 (50,5; 80,4)	100 (91,2; 100)	89,8 (77,8; 96,6)	83,7 (70,3; 92,7)	100 (92,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	75,8 (65,7; 84,2)	100 (95,7; 100)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	95,5 (84,5; 99,4)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA-GMT	83,3 (63,9; 109)	11,9 (8,11; 17,4)	763 (521; 1117)	49,6 (32,1; 76,7)	14,7 (10,7; 20,2)	659 (427; 1017)	63,0 (48,3; 82,2)	13,3 (10,5; 17,0)	706 (531; 940)
C									
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	100 (91,6; 100)	100 (91,6; 100)	100 (91,2; 100)	87,8 (75,2; 95,4)	57,1 (42,2; 71,2)	100 (92,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	76,9 (66,9; 85,1)	100 (95,7; 100)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	95,0 (83,1; 99,4)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA-GMT	594 (445; 793)	103 (71,7; 149)	5894 (4325; 8031)	29,4 (20,1; 43,1)	11,6 (7,28; 18,3)	1592 (1165; 2174)	118 (79,3; 175)	31,8 (21,9; 46,1)	2969 (2293; 3844)
W									
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	100 (91,6; 100)	97,6 (87,4; 99,9)	97,5 (86,8; 99,9)	95,9 (86,0; 99,5)	83,7 (70,3; 92,7)	100 (92,0; 100)	97,8 (92,3; 99,7)	90,1 (82,1; 95,4)	98,8 (93,5; 100)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	97,5 (86,8; 99,9)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	98,8 (93,5; 100)
hSBA-GMT	71,8 (53,3; 96,7)	50,0 (35,9; 69,5)	2656 (1601; 4406)	40,1 (30,6; 52,6)	21,2 (14,6; 30,9)	3444 (2387; 4970)	52,5 (42,7; 64,5)	31,5 (24,2; 41,0)	3043 (2248; 4120)
Y									
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	100 (91,6; 100)	97,6 (87,4; 99,9)	100 (91,2; 100)	100 (92,7; 100)	89,8 (77,8; 96,6)	100 (92,0; 100)	100 (96,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	100 (95,7; 100)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	100 (95,7; 100)
hSBA-GMT	105 (73,9; 149)	32,5 (24,8; 42,7)	2013 (1451; 2792)	75,8 (54,2; 106)	18,2 (13,8; 24,0)	2806 (2066; 3813)	88,1 (69,3; 112)	23,8 (19,4; 29,1)	2396 (1919; 2991)

* Kennzeichnung der klinischen Studie MET54 – NCT03205358. Die Studie wurde an Kleinkindern im Alter von 12 – 23 Monaten durchgeführt.
** Kennzeichnung der klinischen Studie MET62 – NCT03476135.
$ N berechnet anhand des Per-Protokoll-Analyse-Datensatzes (PPAS) mit gültigen serologischen Ergebnissen; Auffrischimpfung = Tag 30 MET62.
# N berechnet unter Verwendung des vollen Analyse-Datensatzes für Persistenz (FASP) mit gültigen serologischen Ergebnissen; nach Erstimpfung = Tag 30 MET54, vor Auffrischimpfung = Tag 0 MET62.
Impfstoff-Serum-Antikörperantwort: Titer < 1 : 8 zu Studienbeginn mit Titer ≥ 1 : 16 nach der Impfung oder Titer ≥ 1 : 8 zu Studienbeginn mit einem ≥ 4-fachen Anstieg nach der Impfung.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien innerhalb einer oder mehrerer Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe unter 12 Monaten zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Verwendung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zur Sicherheit ergaben auf der Grundlage einer Studie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität bei weiblichen Kaninchen keine besonderen Risiken für den Menschen.

Die Verabreichung von MenQuadfi in der vollen, für den Menschen bestimmten Dosierung an weibliche Kaninchen zeigte keine Auswirkungen auf die Paarungsleistung oder die weibliche Fertilität, kein teratogenes Potenzial und keine Auswirkungen auf die prä- oder postnatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumacetat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Stabilitätsdaten zeigen, dass die Impfstoff-Komponenten bei Temperaturen bis 25 °C für 72 Stunden stabil sind. Am Ende dieser Zeitspanne muss MenQuadfi entweder verwendet oder verworfen werden. Diese Daten sind nur dazu bestimmt, dem Arzt eine Anleitung bei vorübergehenden Temperaturabweichungen zu geben.

Tabelle 11: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort 6 und 30 Tage nach der Auffrischimpfung und der Persistenz bei Jugendlichen und Erwachsenen (im Alter von 13 bis 26 Jahren), die 3–6 Jahre zuvor in den Studien MET50*, MET43 oder außerhalb der Studien von Sanofi Pasteur mit MenQuadfi oder MenACWY-CRM grundimmunisiert wurden – (Studie MET59***)**

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenQuadfi-Grundimmunisierten (95 %-KI)				MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenACWY-CRM-Grundimmunisierten (95 %-KI)			
	Persistenz^		Auffrischimpfung$		Persistenz^		Auffrischimpfung$	
	30 Tage nach Erst-impfung N = 376	Tag 0 vor Auffrisch-impfung N = 379–380	Tag 06 nach Auffrisch-impfung N = 46	Tag 30 nach Auffrisch-impfung N = 174	Tag 30 nach Erstimpfung N = 132–133	Tag 0 vor Auffrisch-impfung N = 140	Tag 06 nach Auffrisch-impfung N = 45	Tag 30 nach Auffrisch-impfung N = 176
A								
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	94,7 (91,9; 96,7)	72,8 (68,0; 77,2)	91,3 (79,2; 97,6)	99,4 (96,8; 100)	81,2 (73,5; 87,5)	71,4 (63,2; 78,7)	95,6 (84,9; 99,5)	99,4 (96,9; 100)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	82,6 (68,6; 92,2)	94,8 (90,4; 97,6)	-	-	77,8 (62,9; 88,8)	93,2 (88,4; 96,4)
hSBA-GMT	45,2 (39,9; 51,1)	12,5 (11,1; 14,1)	289 (133; 625)	502 (388; 649)	32,8 (25,0; 43,1)	11,6 (9,41; 14,3)	161 (93,0; 280)	399 (318; 502)
C								
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	98,1 (96,2; 99,2)	86,3 (82,4; 89,6)	100 (92,3; 100)	100 (97,9; 100)	74,2 (65,9; 81,5)	49,3 (40,7; 57,9)	97,8 (88,2; 99,9)	100 (97,9; 100)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	89,1 (76,4; 96,4)	97,1 (93,4; 99,1)	-	-	93,3 (81,7; 98,6)	98,9 (96,0; 99,9)
hSBA-GMT	417 (348; 500)	37,5 (31,6; 44,5)	3799 (2504; 5763)	3708 (3146; 4369)	49,7 (32,4; 76,4)	11,0 (8,09; 14,9)	919 (500; 1690)	2533 (2076; 3091)
W								
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	100 (99,0; 100)	88,9 (85,3; 91,9)	100 (92,3; 100)	100 (97,9; 100)	93,2 (87,5; 96,9)	76,4 (68,5; 83,2)	100 (92,1; 100)	100 (97,9; 100)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	97,8 (88,5; 99,9)	97,7 (94,2; 99,4)	-	-	88,9 (75,9; 96,3)	98,9 (96,0; 99,9)
hSBA-GMT	82,7 (73,6; 92,9)	28,8 (25,1; 33,0)	1928 (1187; 3131)	2290 (1934; 2711)	45,1 (34,3; 59,4)	14,9 (11,9; 18,6)	708 (463; 1082)	2574 (2178; 3041)
Y								
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	97,9 (95,9; 99,1)	81,8 (77,5; 85,5)	97,8 (88,5; 99,9)	100 (97,9; 100)	88,7 (82,1; 93,5)	52,1 (43,5; 60,7)	100 (92,1; 100)	100 (97,9; 100)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	95,7 (85,2; 99,5)	98,9 (95,9; 99,9)	-	-	91,1 (78,8; 97,5)	100 (97,9; 100)
hSBA-GMT	91,0 (78,6; 105)	21,8 (18,8; 25,1)	1658 (973; 2826)	2308 (1925; 2767)	36,1 (27,2; 47,8)	8,49 (6,50; 11,1)	800 (467; 1371)	3036 (2547; 3620)

* MET50 – Die Studie wurde mit Jugendlichen (im Alter von 10–17 Jahren) durchgeführt.
** MET43 – Die Studie wurde mit Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (im Alter von 10–55 Jahren) durchgeführt.
*** MET59 – NCT04084769.
$ N berechnet unter Verwendung des Per-Protokoll-Analyse-Datensatzes (PPAS 1 und 2) mit gültigen serologischen Ergebnissen; nach Auffrischimpfung = Tag 06 oder Tag 30 MET59.
^ N berechnet unter Verwendung des vollständigen Analyse-Datensatzes für Persistenz (FASP) mit gültigen serologischen Ergebnissen. Die Anzahl der Teilnehmer variiert je nach Zeitpunkt und Serogruppe; nach Erstimpfung = Tag 30 MET50 oder MET43, vor Auffrischimpfung = Tag 0 MET59.
Impfstoff-Serum-Antikörperantwort: Titer < 1 : 8 zu Studienbeginn mit Titer ≥ 1 : 16 nach der Impfung oder Titer ≥ 1 : 8 zu Studienbeginn mit ≥ 4-fachem Anstieg nach der Impfung.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.

6.5 Art und Inhalt des Behälters

Lösung in einer durchsichtigen Durchstechflasche aus Typ-I-Borosilikatglas mit einem 13 mm großen Chlorbutylstopfen und einem Schnappdeckel.
Packung mit 1, 5 oder 10 Einzeldosis-Durchstechflaschen (0,5 ml).
Packung mit 1 Einzeldosis-Durchstechflasche (0,5 ml) mit einer beigepackten, leeren Luer-Lok-Einmalspritze (Polypropylen) mit Kolbenstopfen (synthetisches Elastomer) und 2 separaten Nadeln (Edelstahl) mit Nadelschutz (Polypropylen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Impfstoff ist vor der Verabreichung visuell auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen (oder Verfärbungen) zu untersuchen. Falls solche beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Vorbereitung
Packung mit 1, 5 oder 10 Einzeldosis-Durchstechflaschen (0,5 ml)
Entfernen Sie den Schnappdeckel der Durchstechflasche und ziehen Sie mit einer geeigneten Spritze und Kanüle 0,5 ml des Produkts aus der Durchstechflasche auf. Vergewissern Sie sich vor der Injektion, dass keine Luftblasen vorhanden sind.

Packung mit 1 Einzeldosis-Durchstechflasche (0,5 ml) mit einer beigepackten, leeren Einmalspritze und 2 Nadeln
Besondere Hinweise für die Luer-Lok-Spritzen:

Um die Nadel an der Spritze zu befestigen, drehen Sie die Nadel vorsichtig im Uhrzeigersinn in die Spritze, bis Sie einen leichten Widerstand spüren. Entfernen Sie vor der Injektion den Schnappdeckel der Durchstechflasche und entnehmen Sie 0,5 ml der Lösung aus der Durchstechflasche. Vergewissern Sie sich, dass keine Luftblasen vorhanden sind. Für die Verabreichung des Impfstoffs ist eine neue Nadel zu verwenden.

Tabelle 12: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort 6 und 30 Tage nach der Auffrischimpfung und der Persistenz bei Erwachsenen (≥ 59 Jahre), die 3 Jahre zuvor in der Studie MET49* mit MenQuadfi oder MenACWY-PS grundimmunisiert wurden – (Studie MEQ00066#)

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenQuadfi-Grundimmunisierten (95 %-KI)				MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenACWY-CRM-Grundimmunisierten (95 %-KI)			
	Persistenz^		Auffrischimpfung$		Persistenz^		Auffrischimpfung$	
	30 Tage nach Erstimpfung N = 212	Tag 0 vor Auffrischimpfung N = 214	Tag 06 nach Auffrischimpfung N = 58	Tag 30 nach Auffrischimpfung N = 145	Tag 30 nach Erstimpfung N = 168	Tag 0 vor Auffrischimpfung N = 169	Tag 06 nach Auffrischimpfung N = 62	Tag 30 nach Auffrischimpfung N = 129-130
A								
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	89,6 (84,7; 93,4)	65,0 (58,2; 71,3)	91,4 (81,0; 97,1)	93,8 (88,5; 97,1)	85,7 (79,5; 90,6)	65,7 (58,0; 72,8)	72,6 (59,8; 83,1)	87,7 (80,8; 92,8)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	36,2 (24,0; 49,9)	79,3 (71,8; 85,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	60,8 (51,8; 69,2)
hSBA-GMT	48,9 (39,0; 61,5)	12,2 (10,2; 14,6)	43,7 (26,5; 71,9)	162 (121; 216)	37,7 (29,3; 48,7)	11,6 (9,53; 14,1)	13,1 (9,60; 17,8)	56,6 (41,5; 77,2)
C								
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	88,2 (83,1; 92,2)	73,4 (66,9; 79,2)	98,3 (90,8; 100)	99,3 (96,2; 100)	71,4 (64,0; 78,1)	47,9 (40,2; 55,7)	51,6 (38,6; 64,5)	85,3 (78,0; 90,9)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	77,6 (64,7; 87,5)	93,1 (87,7; 96,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	55,0 (46,0; 63,8)
hSBA-GMT	84,8 (64,0; 112)	17,7 (14,3; 21,9)	206 (126; 339)	638 (496; 820)	26,7 (19,8; 36,0)	8,47 (6,76; 10,6)	11,1 (7,17; 17,1)	56,0 (39,7; 78,9)
W								
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	78,8 (72,6; 84,1)	66,8 (60,1; 73,1)	89,7 (78,8; 96,1)	98,6 (95,1; 99,8)	60,1 (52,3; 67,6)	39,6 (32,2; 47,4)	46,8 (34,0; 59,9)	80,8 (72,9; 87,2)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	70,7 (57,3; 81,9)	90,3 (84,3; 94,6)	-	-	6,5 (1,8; 15,7)	49,2 (40,4; 58,1)
hSBA-GMT	28,0 (22,2; 35,3)	14,2 (11,6; 17,4)	118 (64,0; 216)	419 (317; 553)	14,7 (11,0; 19,8)	6,54 (5,28; 8,11)	9,89 (6,45; 15,2)	31,0 (22,6; 42,6)
Y								
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	92,5 (88,0; 95,6)	68,2 (61,5; 74,4)	94,8 (85,6; 98,9)	100 (97,5; 100)	65,5 (57,8; 72,6)	40,8 (33,3; 48,6)	45,2 (32,5; 58,3)	81,5 (73,8; 87,8)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	72,4 (59,1; 83,3)	92,4 (86,8; 96,2)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	49,2 (40,4; 58,1)
hSBA-GMT	65,3 (51,8; 82,2)	15,3 (12,3; 19,1)	151 (83,4; 274)	566 (433; 740)	19,6 (14,4; 26,7)	7,49 (5,72; 9,82)	11,1 (6,31; 19,4)	40,5 (29,0; 56,4)

* Kennzeichnung der klinischen Studie NCT02842866.
\# Kennzeichnung der klinischen Studie NCT04142242.
^ N berechnet unter Verwendung des vollständigen Analyse-Datensatzes für Persistenz (FAS3) mit gültigen serologischen Ergebnissen; nach Erstimpfung = Tag 30 MET49, vor Auffrischimpfung = Tag 0 MEQ00066.
$ N berechnet unter Verwendung der Per-Protokoll-Analyse-Datensatzes 2 und 1 (PPAS2 und PPAS1) mit gültigen serologischen Ergebnissen. Die Anzahl der Teilnehmer variiert je nach Zeitpunkt und Serogruppe; nach Auffrischimpfung = Tag 06 oder Tag 30 MEQ00066.
Impfstoff-Serum-Antikörperantwort – Titer < 1 : 8 zu Studienbeginn mit Titer ≥ 1 : 16 nach der Impfung oder Titer ≥ 1 : 8 zu Studienbeginn mit einem ≥ 4-fachen Anstieg nach Impfung.
95 %-KI des einzelnen Anteils anhand der exakten Binomialmethode berechnet.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. November 2020

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024_2

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Tabelle 13: Vergleich der Persistenz bakterizider Antikörper bei Erwachsenen (≥ 59 Jahre), die 6–7 Jahre zuvor in MET44^ mit MenQuadfi oder MenACWY-PS grundimmunisiert wurden – (Studie MEQ00066#)

Endpunkt nach Serogruppe	Persistenz nach 6 bis 7 Jahren^			
	MenQuadfi-Grundimmunisierte (95 %-KI)		MenACWY-PS-Grundimmunisierte (95 %-KI)	
	30 Tage nach Erstimpfung$ N = 58	Tag 0 vor Auffrischimpfung# N = 59	30 Tage nach Erstimpfung$ N = 26	Tag 0 vor Auffrischimpfung# N = 26
A				
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	91,4 (81,0; 97,1)	55,9 (42,4; 68,8)	76,9 (56,4; 91,0)	50,0 (29,9; 70,1)
GMT	48,0 (30,6; 75,4)	9,00 (6,44; 12,6)	27,3 (13,8; 54)	9,64 (5,18; 17,9)
C				
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	74,1 (61,0; 84,7)	59,3 (45,7; 71,9)	76,9 (56,4; 91,0)	42,3 (23,4; 63,1)
GMT	52,2 (27,4; 99,7)	11,9 (7,67; 18,5)	23,9 (11,9; 48,1)	7,58 (4,11; 14,0)
W				
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	75,9 (62,8; 86,1)	66,1 (52,6; 77,9)	73,1 (52,2; 88,4)	38,5 (20,2; 59,4)
GMT	31,2 (18,8; 52,0)	11,9 (7,97; 17,8)	18,8 (10,1; 34,9)	4,95 (3,39; 7,22)
Y				
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	81,0 (68,6; 90,1)	59,3 (45,7; 71,9)	73,1 (52,2; 88,4)	46,2 (26,6; 66,6)
GMT	45,8 (26,9; 78,0)	11,2 (7,24; 17,5)	25,9 (12,4; 53,8)	7,19 (4,09; 12,6)

^ Kennzeichnung der klinischen Studie: NCT01732627.
# Kennzeichnung der klinischen Studie: NCT04142242.
N: Anzahl der Probanden im vollständigen Analyse-Datensatzes für Persistenz (FAS3) mit gültigen serologischen Ergebnissen.
$ nach Erstimpfung = Tag 30 MET44
# vor Auffrischimpfung = Tag 0 MEQ00066
95 %-KI des einzelnen Anteils anhand der exakten Binomialmethode berechnet.

Tabelle 14: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort auf MenQuadfi und MenACWY-DT 30 Tage nach der Auffrischimpfung bei Probanden im Alter ab 15 Jahren, die 4 bis 10 Jahre zuvor mit MenACWY-CRM oder MenACWY-DT grundimmunisiert wurden (Studie MET56*)

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi (95 %-KI)		MenACWY-DT (95 %-KI)	
A	N = 384		N = 389	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	100,0	(99,0; 100,0)	99,0	(97,4; 99,7)
% Serum-Antikörperantwort**	92,2	(89,0; 94,7)	87,1	(83,4; 90,3)
hSBA-GMT	497	(436; 568)	296	(256; 343)
C	N = 384		N = 389	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	99,5	(98,1; 99,9)	99,0	(97,4; 99,7)
% Serum-Antikörperantwort**	97,1	(94,9; 98,6)	91,8	(88,6; 94,3)
hSBA-GMT	2.618	(2.227; 3.078)	599	(504; 711)
W	N = 384		N = 389	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	100,0	(99,0; 100,0)	99,7	(98,6; 100,0)
% Serum-Antikörperantwort**	98,2	(96,3; 99,3)	90,7	(87,4; 93,4)
hSBA-GMT	1.747	(1.508; 2.025)	723	(614; 853)
Y	N = 384		N = 389	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	99,7	(98,6; 100,0)	99,5	(98,2; 99,9)
% Serum-Antikörperantwort**	97,4	(95,3; 98,7)	95,6	(93,1; 97,4)
hSBA-GMT	2.070	(1.807; 2.371)	811	(699; 941)

*Kennzeichnung der klinischen Studie NCT02752906.
N: Zahl der Probanden im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.
**Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt.

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Tel.: 0800 54 54 010
medinfo.de@sanofi.com

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
A-1100 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt