

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MenQuadfi oplossing voor injectie
Meningokokkenconjugaatvaccin groep A, C, W en Y

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dosis (0,5 ml) bevat:

<i>Neisseria meningitidis</i> groep A polysacharide ¹	10 microgram
<i>Neisseria meningitidis</i> groep C polysacharide ¹	10 microgram
<i>Neisseria meningitidis</i> groep Y polysacharide ¹	10 microgram
<i>Neisseria meningitidis</i> groep W polysacharide ¹	10 microgram

¹Geconjugeerd aan tetanustoxoïd-dragereiwit 55 microgram

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

MenQuadfi is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen vanaf 12 maanden en ouder tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* serogroepen A, C, W en Y.

Dit vaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met de beschikbare officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Primaire vaccinatie:

- Personen van 12 maanden en ouder: Eén enkele dosis (0,5 ml).

Boostervaccinatie:

- Een enkele dosis van 0,5 ml MenQuadfi kan worden gebruikt als booster voor personen die eerder een meningokokkenvaccin met dezelfde serogroepen hebben gekregen (zie rubriek 5.1).
- Gegevens betreffende langdurige persistentie van antilichamen na vaccinatie met MenQuadfi zijn beschikbaar tot 7 jaar na vaccinatie (zie rubriek 4.4 en 5.1).

- Er zijn geen gegevens beschikbaar om de behoefte of timing aan te geven voor een booster dosis MenQuadfi (zie rubriek 5.1).

Andere pediatrische patiënten

De veiligheid en immunogeniciteit van MenQuadfi bij personen jonger dan 12 maanden werden nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Enkel bedoeld voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier of anterolaterale dij, afhankelijk van de leeftijd en spiermassa van de ontvanger.

Voor instructies over de hantering van het vaccin voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of na eerdere toediening van het vaccin of een ander vaccin met dezelfde bestanddelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

MenQuadfi mag niet subcutaan, intravasculair of intradermaal toegediend worden.

Het is een goede klinische praktijk om de vaccinatie te laten voorafgaan door een beoordeling van de medische voorgeschiedenis (vooral met betrekking tot eerdere vaccinatie en mogelijk optreden van bijwerkingen) en een klinisch onderzoek.

Overgevoeligheid

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, moet toepasselijke medische zorg en supervisie altijd voorhanden zijn in het geval een anafylactische gebeurtenis optreedt na toediening van het vaccin.

Bijkomende ziekte

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen die lijden aan een acute ernstige febrile ziekte. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals verkoudheid, mag echter niet leiden tot uitstel van de vaccinatie.

Syncope

Syncope (flauwvallen) of andere angstgerelateerde reacties kunnen zich voordoen na, of zelfs voor, een vaccinatie als psychogene reactie op een injectie met een naald. Zorg voor procedures om een val en letsel te voorkomen en om syncope te behandelen.

Trombocytopenie en coagulatieaandoeningen

Wees voorzichtig met het toedienen van MenQuadfi aan personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis, wat een contra-indicatie zou vormen voor intramusculaire injectie, tenzij het mogelijke voordeel duidelijk opweegt tegen het risico bij toediening.

Bescherming

MenQuadfi beschermt alleen tegen *Neisseria meningitidis* groep A, C, W en Y. Het vaccin beschermt niet tegen andere *Neisseria meningitidis*-groepen.

Zoals bij elk vaccin kan vaccinatie met MenQuadfi niet alle ontvangers van het vaccin beschermen.

Afname van bactericide-antilichaamtiter in serum tegen serogroep A bij gebruik van humaan complement in de assay (hSBA) werd gemeld bij MenQuadfi en bij andere quadrivalente meningokokkenvaccins. De klinische relevantie van deze observatie is niet bekend. Indien er echter wordt verwacht dat iemand een bijzonder risico loopt op blootstelling aan serogroep A terwijl deze persoon langer dan ongeveer een jaar geleden een dosis MenQuadfi heeft ontvangen, dan kan een booster-dosis worden overwogen.

Er zijn lagere geometrisch gemiddelde titers (*geometric mean titres* – GMT's) voor hSBA tegen serogroep A waargenomen na toediening van een enkelvoudige dosis MenQuadfi aan peuters die eerder meningokokkenconjugaatvaccin tegen serogroep C (MenC-CRM) toegediend hadden kregen. Toch waren de seroprotectiepercentages tussen de behandelingsgroepen vergelijkbaar (zie rubriek 5.1). De klinische relevantie van deze observatie is niet bekend. Deze observatie kan in overweging worden genomen voor personen met een hoog risico op MenA-infectie die in hun eerste levensjaar MenC-CRM-vaccin toegediend hebben kregen.

Immunodeficiëntie

Verwacht wordt dat bij personen die immunosuppressieve behandeling krijgen of bij personen met immunodeficiëntie een gepaste immunorespons mogelijk niet wordt opgewekt (zie rubriek 4.5). Personen met familiale complementdeficiënties (bijvoorbeeld C5- of C3-deficiënties) en personen die behandelingen krijgen die de terminale complementactivatie remmen (bijvoorbeeld eculizumab), lopen een verhoogd risico op invasieve ziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*-groepen A, C, W en Y, zelfs als ze antilichamen ontwikkelen na vaccinatie met MenQuadfi. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij immuungecompromitteerde patiënten.

Tetanus-immunisatie

Immunisatie met het MenQuadfi-vaccin is geen vervanging voor routinematige immunisatie voor tetanus.

Gelijktijdige toediening van MenQuadfi met een tetanustoxoïd-bevattend vaccin tast de respons op tetanustoxoïd niet aan of heeft geen invloed op de veiligheid.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gebruik met andere vaccins

In geval van gelijktijdige toediening moeten injectieplaatsen op afzonderlijke ledematen en afzonderlijke spuiten worden gebruikt.

Bij patiënten van 12-23 maanden oud kan MenQuadfi gelijktijdig worden toegediend met het mazelen-bof-rubella-vaccin (BMR) + het varicella-vaccin (V), gecombineerde vaccinatie tegen difterie, tetanus en kinkhoest (dTap-vaccin), waaronder dTap-combinatievaccins met hepatitis B (HBV), geïnactiveerd poliovirus (IPV) of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) zoals dTap-IPV-HB-Hib-vaccin (Hib geconjugerd aan tetanustoxoïd) en 13-valent pneumokokkenpolysaccharidenconjugaatvaccin (PCV13).

Bij patiënten van 10-17 jaar kan MenQuadfi gelijktijdig worden toegediend met difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component) vaccin (geadsorbeerd, verminderd(e) antigeen/antigenen) (Tdap) en humaan papillomavirusvaccin (recombinant, geadsorbeerd) (HPV).

Er was geen invloed op een immuunrespons tegen MenQuadfi bij het gelijktijdig toedienen van een meningokokkengroep B-vaccin.

MenQuadfi kan gelijktijdig met PCV13 worden toegediend. Een verschil in hSBA GMT's op D30 werd waargenomen voor serogroep A. De klinische relevantie van deze observatie is niet bekend. Als voorzorgsmaatregel bij kinderen van 12-23 maanden oud met een hoog risico op serogroep A-ziekte, kan men overwegen om de MenQuadfi- en PCV13-vaccins afzonderlijk toe te dienen.

Gegevens bij meningokokkenvaccin-naïeve kinderen en adolescenten (10-17 jaar) toonden aan dat anti-pertussis-responsen van het Tdap-vaccin gelijktijdig toegediend met MenQuadfi- en HPV-vaccin versus Tdap-vaccin gelijktijdig toegediend met alleen het HPV-vaccin, niet-inferieur waren voor PT-antigeen en niet voldeden aan niet-inferioriteit voor FHA-, PRN-, FIM-antigenen. Deze trend is in lijn met de gegevens die beschikbaar zijn met de bestaande quadrivalente meningokokkenconjugaatvaccins. Omdat er geen vastgestelde serologische correlaties zijn met bescherming voor kinkhoest, zijn de klinische implicaties van de waargenomen responsen op het kinkhoestantigeen onbekend.

Gelijktijdige vaccins moeten altijd worden toegediend op afzonderlijke injectieplaatsen, en bij voorkeur contralateraal.

Gelijktijdige toediening van MenQuadfi met andere vaccins dan die hierboven worden vermeld, is niet onderzocht.

MenQuadfi kan gelijktijdig worden toegediend met gelicenseerde pediatrische vaccins (MMR+V, dTap-IPV-HB-Hib of PCV).

Gebruik met systemische immunosuppressieve geneesmiddelen

Men verwacht dat bij personen die immunosuppressieve behandeling krijgen een gepaste immuunrespons mogelijk niet wordt opgewekt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van MenQuadfi bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). MenQuadfi mag tijdens de zwangerschap enkel gebruikt worden als de verwachte voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's, waaronder die voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of MenQuadfi in moedermelk wordt uitgescheiden. MenQuadfi mag alleen worden gebruikt tijdens borstvoeding wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Vruchtbaarheid

Er werd een onderzoek naar ontwikkelings- en reproductietoxiciteit uitgevoerd bij vrouwelijke konijnen. Er waren geen effecten op voortplantingsprestaties of vrouwelijke vruchtbaarheid. Er werd geen onderzoek uitgevoerd naar mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

MenQuadfi heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Sommige van de in rubriek 4.8 “Bijwerkingen” genoemde effecten kunnen echter tijdelijk invloed hebben op de rijvaardigheid of het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van een enkele dosis MenQuadfi bij personen van 12 maanden en ouder werd geëvalueerd in zeven gerandomiseerde, actief gecontroleerde, multicentrische hoofdstudies. In deze studies kregen in totaal 6308 deelnemers ofwel een primaire dosis (N=5906) ofwel een booster dosis (N=402) MenQuadfi en werden opgenomen in de veiligheidsanalyses. Dit totaal omvatte 1389 peuters van 12 tot en met 23 maanden oud, 498 kinderen van 2 tot en met 9 jaar, 2289 adolescenten van 10 tot en met 17 jaar, 1684 volwassenen van 18 tot en met 55 jaar, 199 oudere volwassenen van 56 tot en met 64 jaar en 249 ouderen van 65 jaar en ouder. Van deze deelnemers kregen 392 adolescenten MenQuadfi gelijktijdig toegediend met Tdap en HPV, en 589 peuters kregen MenQuadfi gelijktijdig toegediend met MMR+V (N=189), dTap-IPV-HB-Hib (N=200) of PCV13 (N=200).

De vaakst voorkomende bijwerkingen binnen 7 dagen na vaccinatie met één enkele dosis MenQuadfi bij peuters van 12 tot en met 23 maanden oud waren prikkelbaarheid (36,7%) en gevoeligheid op de injectieplaats (30,6%), en bij kinderen van 2 jaar en ouder waren dat pijn op de injectieplaats (38,7%) en myalgie (30,5%). Deze bijwerkingen waren meestal licht of matig in intensiteit.

De percentages van bijwerkingen na een booster dosis MenQuadfi bij adolescenten en volwassenen van ten minste 15 jaar waren vergelijkbaar met de bijwerkingen onder adolescenten en volwassenen die een primaire dosis MenQuadfi kregen.

In één aanvullend klinisch onderzoek kregen adolescenten en volwassenen van 13-26 jaar, die 3-6 jaar eerder een primaire dosis MenQuadfi hadden gekregen, een dosis MenQuadfi gelijktijdig met een meningokokkengroep B-vaccin, Trumenba (N=93) of Bexsero (N=92). De percentages en intensiteit van systemische reacties binnen 7 dagen na vaccinatie hadden de neiging hoger te zijn wanneer MenQuadfi gelijktijdig werd toegediend met een MenB-vaccin dan bij afzonderlijke toediening. De vaakst voorkomende verwachte systemische reactie was myalgie, in lichte mate, welke vaker werd waargenomen bij volwassenen en adolescenten die MenQuadfi en MenB-vaccin gelijktijdig ontvingen (Trumenba, 65,2%; Bexsero, 63%), in vergelijking met alleen ontvangst van MenQuadfi (32,8%).

Tabel met lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen, zoals hieronder vermeld, werden geïdentificeerd in klinische studies die werden uitgevoerd naar MenQuadfi wanneer enkelvoudig toegediend aan personen van 2 jaar en ouder. Het veiligheidsprofiel waargenomen bij peuters van 12 tot en met 23 maanden wordt weergegeven in de rubriek Pediatrische patiënten.

De bijwerkingen worden vermeld met behulp van de volgende rangschikkingsconventie:

Zeër vaak ($\geq 1/10$);

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Samenvatting in tabelvorm van bijwerkingen na toediening van MenQuadfi uit klinische studies bij personen van 2 jaar en ouder

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Lymfadenopathie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid
Maag- en darmstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid, overgeven
	Zelden	Diarree, maagpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Urticaria, pruritus, uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Myalgie
	Zelden	Pijn in de ledematen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Malaise
		Pijn op de injectieplaats
	Vaak	Koorts
		Op de injectieplaats: zwelling, erytheem
	Soms	Vermoeidheid
		Op de injectieplaats: pruritus, warmte, blauwe plekken, huiduitslag
	Zelden	Koude rillingen, okselpijn
		Op de injectieplaats: verharding

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van MenQuadfi bij kinderen en adolescenten van 2 tot en met 17 jaar was over het algemeen vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Erytheem en zwelling op de injectieplaats waar MenQuadfi werd toegediend werden vaker gemeld bij kinderen van 2 tot en met 9 jaar (zeer vaak) dan bij de oudere leeftijdsgroepen.

Bij peuters van 12 tot en met 23 maanden werden erytheem en zwelling op de injectieplaats (zeer vaak) waar MenQuadfi werd toegediend, overgeven (vaak) en diarree (vaak), vaker gemeld dan bij de oudere leeftijdsgroepen. De volgende bijkomende reacties, zoals hieronder vermeld in tabel 2, werden zeer vaak of vaak gemeld na toediening van MenQuadfi bij peuters tijdens klinische studies:

Tabel 2: Samenvatting in tabelvorm van bijwerkingen na toediening van MenQuadfi uit klinische studies bij personen van 12 tot en met 23 maanden

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Eetlust verloren
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Prikkelbaarheid
	Soms	Insomnie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Sufheid
Maag- en darmstelselaandoeningen	Vaak	Overgeven, diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Abnormaal huilen
		Op de injectieplaats: gevoeligheid/pijn, zwelling, erytheem
	Vaak	Koorts
	Soms	Op de injectieplaats: pruritus, induratie, blauwe plek, rash

Oudere bevolking

Over het algemeen werden bij oudere volwassenen (56 jaar en ouder) binnen 7 dagen na vaccinatie met een enkele dosis MenQuadfi dezelfde injectieplaats- en systemische bijwerkingen waargenomen als bij jongere volwassenen (18 tot 55 jaar), alleen in lagere frequenties, behalve pruritus op de injectieplaats, wat vaker voorkwam bij oudere volwassenen. Deze bijwerkingen waren meestal licht of matig in intensiteit.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosis met MenQuadfi is onwaarschijnlijk vanwege de beschikbaarheid ervan als een injectieflacon met één dosis. In geval van overdosering wordt toezicht op vitale functies en mogelijke symptomatische behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: meningokokkenvaccins

ATC-code: J07AH08

Werkingsmechanisme

Anti-capsulaire meningokokkenantilichamen beschermen tegen meningokokkenziekten via complementgemedeerde bactericide-activiteit.

MenQuadfi induceert de productie van bactericide-antilichamen die specifiek gericht zijn op de capsulaire polysachariden van *Neisseria meningitidis*-serogroepen A, C, W en Y.

Immunogeniciteit

De immunogeniciteit van een enkele dosis MenQuadfi voor primaire vaccinatie bij peuters (12-23 maanden oud), kinderen en adolescenten (2-17 jaar oud), volwassenen (18-55 jaar oud) en oudere volwassenen (56 jaar en ouder) werd beoordeeld in zes hoofdstudies en in één aanvullend onderzoek, bij peuters (12-23 maanden oud). De immunogeniciteit van een enkele dosis MenQuadfi voor boostervaccinatie (bij personen van 15-55 jaar) werd beoordeeld in één hoofdstudie. Daarnaast werden de antilichamen na primaire vaccinatie en de immunogeniciteit na een booster dosis beoordeeld in drie onderzoeken bij kinderen (4-5 jaar oud), adolescenten en volwassenen (13-26 jaar oud) en oudere volwassenen (≥ 59 jaar oud).

Primaire immunogeniciteit werd geanalyseerd door de bactericide activiteit in serum (SBA) te meten waarbij menselijk serum als bron van exogeen complement (hSBA) werd gebruikt. Gegevens met konijncomplement (rSBA) zijn beschikbaar bij subgroepen in alle leeftijdsgroepen en volgen over het algemeen de trends die werden waargenomen bij gegevens van humaan complement (hSBA). Daarnaast werden alle deelnemers beoordeeld op primaire immunogeniciteit zoals gemeten met hSBA en rSBA voor serogroep C in het MEQ00065-onderzoek [NCT03890367].

Bij kinderen (4-5 jaar), adolescenten en volwassenen (13-26 jaar) en oudere volwassenen (≥ 59 jaar) zijn klinische gegevens beschikbaar over de persistentie van antilichaamrespons ≥ 3 jaar na de primaire vaccinatie met MenQuadfi. Klinische gegevens over boostervaccinatie met MenQuadfi bij deze proefpersonen zijn ook beschikbaar.

Immunogeniciteit bij peuters van 12 tot 23 maanden oud

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 tot en met 23 maanden oud werd geëvalueerd in 3 klinische studies (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371] en MEQ00065 [NCT03890367]).

MET51 werd uitgevoerd bij deelnemers die ofwel meningokokkenvaccin-naïef waren, ofwel reeds een behandeling met monovalente meningokokken C-conjugaatvaccins hadden gekregen in het eerste levensjaar (zie tabel 3).

Tabel 3: Vergelijking van bactericide-antilichaamresponsen op MenQuadfi en MenACWY-TT-vaccin 30 dagen na vaccinatie bij alleen meningokokkenvaccin-naïeve deelnemers of bij gecombineerde (naïef + eerdere MenC-behandeling) deelnemers van 12 tot en met 23 maanden oud (studie MET51*)

Eindpunt per serogroep	MenQuadfi (95%-BI) Naïef	MenACWY-TT (95%-BI) Naïef	MenQuadfi (95%-BI) Gecombineerd (naïef + eerdere MenC-behandeling)	MenACWY-TT (95%-BI) Gecombineerd (naïef + eerdere MenC-behandeling)
A	N=293	N=295	N=490	N=393-394
% ≥1:8 (Serobescherming)**	90,8 (86,9; 93,8)	89,5 (85,4; 92,7)	90,4 (87,4; 92,9)	91,6 (88,4; 94,2)
% serorespons	76,8 (71,5; 81,5)	72,5 (67,1; 77,6)	76,5 (72,5; 80,2)	77,1 (72,6; 81,2)
hSBA GMT	28,7 (25,2; 32,6)	28,0 (24,4; 32,1)	29,9 (26,9; 33,2)	34,5 (30,5; 39,0)
C	N=293	N=295	N=489	N=393-394
% ≥1:8 (Serobescherming)**	99,3 (97,6; 99,9)	81,4 (76,4; 85,6)	99,2 (97,9; 99,8)	85,5 (81,7; 88,9)
% serorespons	98,3 (96,1; 99,4)	71,5 (66,0; 76,6)	97,1 (95,2; 98,4)	77,4 (72,9; 81,4)
hSBA GMT	436 (380; 500)	26,4 (22,5; 31,0)	880 (748; 1035)	77,1 (60,7; 98,0)
W	N=293	N=296	N=489	N=393-394
% ≥1:8 (Serobescherming)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84,0 (80,0; 87,5)
% serorespons	67,6 (61,9; 72,9)	66,6 (60,9; 71,9)	70,8 (66,5; 74,8)	68,4 (63,6; 73,0)
hSBA GMT	22,0 (18,9; 25,5)	16,4 (14,4; 18,6)	24,4 (21,8; 27,5)	17,7 (15,8; 19,8)
Y	N=293	N=296	N=488-490	N=394-395
% ≥1:8 (Serobescherming)**	93,2 (89,7; 95,8)	91,6 (87,8; 94,5)	94,3 (91,8; 96,2)	91,6 (88,5; 94,2)
% serorespons	81,9 (77,0; 86,1)	79,1 (74,0; 83,5)	84,8 (81,3; 87,9)	78,9 (74,6; 82,9)

Eindpunt per serogroep	MenQuadfi (95%-BI) Naïef	MenACWY-TT (95%-BI) Naïef	MenQuadfi (95%-BI) Gecombineerd (naïef + eerdere MenC-behandeling)	MenACWY-TT (95%-BI) Gecombineerd (naïef + eerdere MenC-behandeling)
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)

* Identificatie klinische studie NCT02955797

N: aantal deelnemers in de per-protocol analysegroep met geldige serologieresultaten. Het aantal deelnemers varieert afhankelijk van tijdpoint en serogroep.

95%-BI van het enkelvoudige aandeel berekend op basis van de exacte binomiale methode.

** Voldaan aan niet-inferioriteitscriterium

Respons bij deelnemers die eerder werden gevaccineerd met MenC-conjugaatvaccins in hun eerste levensjaar

De meerderheid van de peuters (12 t/m 23 maanden oud) die reeds behandeling met monovalent meningokokken C-conjugaatvaccin hadden gekregen in studie MET51 (NCT02955797) hadden hSBA-titers $\geq 1:8$ in de MenQuadfi-groep (N=198) ($\geq 86,7\%$) en in de MenACWY-TT-groep (N=99) ($\geq 85,7\%$) bij D30 na vaccinatie. Deze peuters hadden tijdens hun kinderjaren ofwel MenC-TT- of MenC-CRM-vaccins gekregen. De seroprotectiepercentages na vaccinatie waren vergelijkbaar tussen MenQuadfi en MenACWY-TT voor alle serogroepen, ongeacht of ze al dan niet eerder met vaccins behandeld waren.

In de subgroep van deelnemers die reeds MenC-CRM hadden gekregen waren de GMT's voor serogroep A lager in de MenQuadfi-groep dan in de MenACWY-TT-groep (12,0 [8,23; 17,5] vs. 42,2 [25,9; 68,8]). In deze subgroep van deelnemers waren de seroprotectiepercentages (hSBA-titers $\geq 1:8$) voor personen die reeds MenC-CRM hadden gekregen lager maar nog steeds vergelijkbaar voor serogroepen A en W vergeleken met de percentages in de MenACWY-TT-groep [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)]. De percentages voor serogroep Y waren hoger, maar vergelijkbaar met de percentages in de MenACWY-TT-groep [95,8% (85,7; 99,5) vs. 80,0% (59,3; 93,2)]. De percentages voor serogroep C waren in beide groepen vergelijkbaar [95,7% (85,5; 99,5) vs. 92,0% (74,0; 99,0)]. De klinische relevantie van deze resultaten is niet bekend. Deze observatie kan in overweging worden genomen voor personen met een hoog risico op MenA-infectie die in het eerste levensjaar een MenC-CRM-vaccin hebben gekregen.

MET57 (NCT03205371) werd uitgevoerd bij meningokokkenvaccin-naïeve peuters van 12 tot en met 23 maanden om de immunogeniciteit van gelijktijdige toediening van MenQuadfi met pediatrie vaccins (MMR+V, dTap-IPV-HB-Hib of PCV13) te beoordelen. Over het algemeen waren de hSBA-seroprotectiepercentages na vaccinatie bij deelnemers die MenQuadfi ontvingen hoog voor alle serogroepen (tussen 88,9% en 100%). De serorespons- en seroprotectiepercentages voor serogroep A waren vergelijkbaar wanneer MenQuadfi gelijktijdig werd toegediend met PCV13 en wanneer het alleen werd toegediend (56,1%, [95%-BI 48,9; 63,2]) en 83,7% [95%-BI 77,7; 88,6] vs. 71,9% [95%-BI 61,8; 80,6] en 90,6% [95%-BI 82,9; 95,6]). Verschillen werden waargenomen in de GMT's voor hSBA in serogroep A wanneer MenQuadfi gelijktijdig werd toegediend met PCV13 (n=196) in vergelijking met MenQuadfi op zichzelf toegediend (n=96) (respectievelijk 24,6 [95%-BI 20,2; 30,1] en 49,0 [95%-BI 36,8; 65,3]). De klinische relevantie van deze resultaten is niet bekend. Deze observatie kan in overweging worden genomen voor personen met een hoog risico op MenA-infectie. Vaccinaties met MenQuadfi en PCV13 kunnen eventueel los van elkaar worden gegeven.

MEQ00065 (NCT03890367) werd uitgevoerd bij meningokokkenvaccin-naïeve peuters van 12 tot en met 23 maanden om de immunogeniciteit van serogroep C met behulp van hSBA- en rSBA-analyses na toediening van een enkelvoudige dosis MenQuadfi te beoordelen in vergelijking met MenACWY-TT of met MenC-TT.

Superioriteit van MenQuadfi werd aangetoond in vergelijking met het MenACWY-TT-vaccin voor het hSBA serobeschermingspercentage en hSBA en rSBA GMT's voor meningokokkenziekte serogroep C. Niet-inferioriteit werd aangetoond voor het rSBA serobeschermingspercentage voor meningokokkenziekte serogroep C.

Superioriteit van MenQuadfi werd ook aangetoond in vergelijking met het MenC-TT-vaccin voor de rSBA en hSBA GMT's voor meningokokkenziekte serogroep C, en niet-inferioriteit werd aangetoond voor de rSBA en hSBA serobeschermingspercentages voor meningokokkenziekte serogroep C (zie tabel 4).

Tabel 4: Vergelijking van hSBA en rSBA bactericide-antilichaamresponsen voor serogroep C op MenQuadfi, MenACWY-TT en MenC-TT-vaccins 30 dagen na vaccinatie bij meningokokkenvaccin-naïeve deelnemers van 12 tot en met 23 maanden oud (studie MEQ00065*)

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

* Identificatie klinische studie NCT03890367

superioriteit van MenQuadfi aangetoond ten opzichte van MenACWY-TT (hSBA serobeschermingspercentages)

§ niet-inferioriteit van MenQuadfi aangetoond ten opzichte van MenC-TT (hSBA serobeschermingspercentages)

§ superioriteit van MenQuadfi aangetoond ten opzichte van MenACWY-TT en MenC-TT (hSBA GMT's)

¶ niet-inferioriteit van MenQuadfi aangetoond ten opzichte van MenACWY-TT en MenC-TT (rSBA serobeschermingspercentages)

¥ superioriteit van MenQuadfi aangetoond ten opzichte van MenACWY-TT en MenC-TT (rSBA GMT's)

N = aantal deelnemers in de per-protocol analysegroep met geldige serologieresultaten

95%-BI van het enkelvoudige aandeel berekend op basis van de exacte binomiale methode.

Immunogeniciteit bij kinderen van 2 tot en met 9 jaar

Immunogeniciteit bij deelnemers van 2 tot 9 jaar oud werd geëvalueerd in studie MET35 (NCT03077438) (gestratificeerd in leeftijdsgroepen van 2 tot en met 5 en van 6 tot en met 9 jaar) waarbij de seroresponsen na toediening van MenQuadfi of MenACWY-CRM werden vergeleken.

Tabel 5: Vergelijking van bactericide-antilichaamrespons op MenQuadfi en MenACWY-CRM 30 dagen na vaccinatie bij meningokokkenvaccin-naïeve deelnemers van 2 tot en met 5 jaar en van 6 tot en met 9 jaar oud (studie MET35*)

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

* Identificatie klinische studie NCT03077438

N: aantal deelnemers in de per-protocol analysegroep met geldige serologieresultaten. Het aantal deelnemers varieert afhankelijk van tijdstip en serogroep.

95%-BI van het enkelvoudige aandeel berekend op basis van de exacte binomiale methode.

Immunogeniciteit bij kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar oud

Immunogeniciteit bij deelnemers van 10 tot en met 17 jaar oud werd geëvalueerd in twee studies waarin serorespons na toediening van MenQuadfi werd vergeleken met ofwel MenACWY-CRM (MET50 [NCT02199691]) ofwel MenACWY-DT (MET43 [NCT02842853]).

MET50 werd uitgevoerd bij meningokokkenvaccin-naïeve mannelijke en vrouwelijke deelnemers en beoordeelde serorespons na toediening met ofwel alleen MenQuadfi, alleen MenACWY-CRM, MenQuadfi gelijktijdig toegediend met Tdap en HPV, of alleen Tdap en HPV.

Tabel 6: Vergelijking van bactericide-antilichaamrespons op MenQuadfi en MenACWY-CRM 30 dagen na vaccinatie bij meningokokkenvaccin-naïeve deelnemers van 10 tot en met 17 jaar oud (studie MET50*)

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

* Identificatie klinische studie NCT02199691

N: aantal deelnemers in de per-protocol analysegroep met geldige serologieresultaten.

95%-BI van het enkelvoudige aandeel berekend op basis van de exacte binomiale methode.

** hSBA-titers na vaccinatie \geq 1:8 voor deelnemers met hSBA-titers voorafgaand aan vaccinatie $<$ 1:8 of ten minste een 4-voudige toename in hSBA-titers van voorafgaand aan vaccinatie tot na vaccinatie voor deelnemers met hSBA-titers \geq 1:8 voorafgaand aan vaccinatie

Voldaan aan niet-inferioriteitscriterium.

Studie MET43 werd uitgevoerd om de immunogeniciteit van MenQuadfi te evalueren in vergelijking met MenACWY-DT bij kinderen, adolescenten en volwassenen (10 t/m 55 jaar oud).

Tabel 7: Vergelijking van bactericide-antilichaamrespons op MenQuadfi en MenACWY-DT 30 dagen na vaccinatie bij meningokokkenvaccin-naïeve deelnemers van 10 tot en met 17 jaar oud (studie MET43*)

Eindpunt per serogroep	MenQuadfi (95%-BI)	MenACWY-DT (95%-BI)
A	N=1097	N=300
% ≥1:8 (Seroprotectie)	96,2 (94,9; 97,2)	89,0 (84,9; 92,3)
% Serorespons**	74,0 (71,3; 76,6)	55,3 (49,5; 61,0)
hSBA GMT	78 (71,4; 85,2)	44,2 (36,4; 53,7)
C	N=1097-1098	N=300
% ≥1:8 (Seroprotectie)	98,5 (97,5; 99,1)	74,7 (69,3; 79,5)
% Serorespons**	95,6 (94,2; 96,8)	53,3 (47,5; 59,1)
hSBA GMT	504 (456; 558)	44,1 (33,7; 57,8)
W	N=1097	N=300
% ≥1:8 (Seroprotectie)	98,3 (97,3; 99,0)	93,7 (90,3; 96,1)
% Serorespons**	84,5 (82,2; 86,6)	72,0 (66,6; 77,0)
hSBA GMT	97,2 (88,3; 107)	59,2 (49,1; 71,3)
Y	N=1097	N=300
% ≥1:8 (Seroprotectie)	99,1 (98,3; 99,6)	94,3 (91,1; 96,7)
% Serorespons**	95,6 (94,2; 96,8)	85,7 (81,2; 89,4)
hSBA GMT	208 (189; 228)	80,3 (65,6; 98,2)

* Identificatie klinische studie NCT02842853

N: aantal deelnemers in de per-protocol analysegroep met geldige serologieresultaten. Het aantal deelnemers varieert afhankelijk van tijdpunt en serogroep.

95%-BI van het enkelvoudige aandeel berekend op basis van de exacte binomiale methode.

** Voldaan aan niet-inferioriteitscriterium.

Immunogeniciteit bij volwassenen van 18 tot en met 55 jaar oud

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar werd geëvalueerd in studie MET43 (NCT02842853), waarbij MenQuadfi werd vergeleken met MenACWY-DT.

Tabel 8: Vergelijking van bactericide-antilichaamrespons op MenQuadfi en MenACWY-DT 30 dagen na vaccinatie bij meningokokkenvaccin-naïeve deelnemers van 18 tot en met 55 jaar oud (studie MET43*)

Eindpunt per serogroep	MenQuadfi (95%-BI)	MenACWY-DT (95%-BI)
A	N=1406-1408	N=293
% \geq 1:8 (Seroprotectie)	93,5 (92,1; 94,8)	88,1 (83,8; 91,5)
% Serorespons**	73,5 (71,2; 75,8)	53,9 (48,0; 59,7)
hSBA GMT	106 (97,2; 117)	52,3 (42,8; 63,9)
C	N=1406-1408	N=293
% \geq 1:8 (Seroprotectie)	93,5 (92,0; 94,7)	77,8 (72,6; 82,4)
% Serorespons**	83,4 (81,4; 85,3)	42,3 (36,6; 48,2)
hSBA GMT	234 (210; 261)	37,5 (29,0; 48,5)
W	N=1408-1410	N=293
% \geq 1:8 (Seroprotectie)	94,5 (93,2; 95,7)	80,2 (75,2; 84,6)
% Serorespons**	77,0 (74,7; 79,2)	50,2 (44,3; 56,0)
hSBA GMT	75,6 (68,7; 83,2)	33,2 (26,3; 42,0)
Y	N=1408-1410	N=293
% \geq 1:8 (Seroprotectie)	98,6 (97,8; 99,1)	81,2 (76,3; 85,5)
% Serorespons**	88,1 (86,3; 89,8)	60,8 (54,9; 66,4)
hSBA GMT	219 (200; 239)	54,6 (42,3; 70,5)

* Identificatie klinische studie NCT02842853

N: aantal deelnemers in de per-protocol analysegroep met geldige serologieresultaten. Het aantal deelnemers varieert afhankelijk van tijdstip en serogroep.

95%-BI van het enkelvoudige aandeel berekend op basis van de exacte binomiale methode.

** Voldaan aan niet-inferioriteitscriterium.

Immunogeniciteit bij volwassenen van 56 jaar en ouder

Immunogeniciteit bij volwassenen \geq 56 jaar (gemiddeld 67,1 jaar, spreiding 56,0 – 97,2 jaar) werd beoordeeld in studie MET49 (NCT02842866) waarin de immunogeniciteit van MenQuadfi werd vergeleken met het MenACWY-polysaccharidevaccin.

Tabel 9: Vergelijking van bactericide-antilichaamresponsen op MenQuadfi en MenACWY-polysaccharide bij meningokokkenvaccin-naïeve deelnemers van 56 jaar en ouder, 30 dagen na vaccinatie (studie MET49*)

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

* Identificatie klinische studie NCT02842866

N: aantal deelnemers in de per-protocol analysegroep met geldige serologieresultaten.

95%-BI van het enkelvoudige aandeel berekend op basis van de exacte binomiale methode.

** Voldaan aan niet-inferioriteitscriterium.

Persistentie van immuunrespons en MenQuadfi-boosterrespons

Persistentie van antilichamen na primaire vaccinatie en de immunogeniciteit van een MenQuadfi-boosterdosis werden beoordeeld in drie onderzoeken met kinderen (4-5 jaar), adolescenten en volwassenen (13-26 jaar) en oudere volwassenen (≥59 jaar).

Persistentie van immuunrespons en MenQuadfi-boosterrespons bij kinderen van 4 tot en met 5 jaar oud
Het MET62-onderzoek (NCT03476135) beoordeelde de antilichamen na een primaire dosis, en de immunogeniciteit en veiligheid van een boosterdosis MenQuadfi bij kinderen van 4 tot en met 5 jaar.

Deze kinderen kregen een primaire, enkelvoudige dosis met MenQuadfi of MenACWY-TT 3 jaar eerder, als onderdeel van fase 2-onderzoek MET54 toen zij 12 tot en met 23 maanden oud waren. De antilichamen voorafgaand aan de MenQuadfi-boosterdosis en de immuunrespons op de booster werden beoordeeld aan de hand van het vaccin dat de kinderen 3 jaar eerder hadden ontvangen (MenQuadfi of MenACWY-TT) (zie tabel 10).

Voor alle serogroepen waren de GMT's voor hSBA hoger op dag 30 (D30) na de primaire dosis dan op dag 0 (D0) vóór de boosterdosis voor MenQuadfi of MenACWY-TT. De GMT's vóór de booster waren hoger dan voorafgaand aan de primaire dosis, een indicatie van langdurige immuunrespons.

Na de boosterdosis waren de percentages serobescherming bijna 100% voor alle serogroepen bij kinderen die de primaire dosis MenQuadfi hadden ontvangen.

Tabel 10 : Vergelijking van bactericide-antilichaamrespons 30 dagen na boostervaccinatie en persistentie bij kinderen (4 t/m 5 jaar) na een primaire dosis MenQuadfi of MenACWY-TT 3 jaar eerder in onderzoek MET54* – (onderzoek MET62)**

Eindpunt per serogroep	MenQuadfi-booster na primaire dosis MenQuadfi (95%-BI)			MenQuadfi-booster na primaire dosis MenACWY-TT (95%-BI)			MenQuadfi-booster na primaire dosis MenQuadfi + MenACWY-TT (95%-BI)		
	Persistentie [#] N=42		Booster ^S N=40	Persistentie [#] N=49		Booster ^S N=44	Persistentie [#] N=91		Booster ^S N=84
	D30 – na primaire dosis	D0 – vóór booster		D30 – na primaire dosis	D0 – vóór booster		D30 – na primaire dosis	D0 – vóór booster	
A									
% ≥1:8 (Serobescherming)	97,6 (87,4; 99,9)	66,7 (50,5; 80,4)	100 (91,2; 100)	89,8 (77,8; 96,6)	83,7 (70,3; 92,7)	100 (92,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	75,8 (65,7; 84,2)	100 (95,7; 100)
% Serorespons	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	95,5 (84,5; 99,4)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA GMT	83,3 (63,9; 109)	11,9 (8,11; 17,4)	763 (521; 1117)	49,6 (32,1; 76,7)	14,7 (10,7; 20,2)	659 (427; 1017)	63,0 (48,3; 82,2)	13,3 (10,5; 17,0)	706 (531; 940)
C									
% ≥1:8 (Serobescherming)	100 (91,6; 100)	100 (91,6; 100)	100 (91,2; 100)	87,8 (75,2; 95,4)	57,1 (42,2; 71,2)	100 (92,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	76,9 (66,9; 85,1)	100 (95,7; 100)
% Serorespons	-	-	95,0 (83,1; 99,4)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA GMT	594 (445; 793)	103 (71,7; 149)	5894 (4325; 8031)	29,4 (20,1; 43,1)	11,6 (7,28; 18,3)	1592 (1165; 2174)	118 (79,3; 175)	31,8 (21,9; 46,1)	2969 (2293; 3844)
W									
% ≥1:8 (Serobescherming)	100 (91,6; 100)	97,6 (87,4; 99,9)	97,5 (86,8; 99,9)	95,9 (86,0; 99,5)	83,7 (70,3; 92,7)	100 (92,0; 100)	97,8 (92,3; 99,7)	90,1 (82,1; 95,4)	98,8 (93,5; 100)
% Serorespons	-	-	97,5 (86,8; 99,9)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	98,8 (93,5; 100)
hSBA GMT	71,8 (53,3; 96,7)	50,0 (35,9; 69,5)	2656 (1601; 4406)	40,1 (30,6; 52,6)	21,2 (14,6; 30,9)	3444 (2387; 4970)	52,5 (42,7; 64,5)	31,5 (24,2; 41,0)	3043 (2248; 4120)
Y									
% ≥1:8 (Serobescherming)	100 (91,6; 100)	97,6 (87,4; 99,9)	100 (91,2; 100)	100 (92,7; 100)	89,8 (77,8; 96,6)	100 (92,0; 100)	100 (96,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	100 (95,7; 100)
% Serorespons	-	-	100	-	-	100	-	-	100

			(91,2; 100)			(92,0; 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)

* Identificatie klinische studie MET54 – NCT03205358. De studie werd uitgevoerd bij peuters van 12-23 maanden oud.

** Identificatie klinische studie MET62 – NCT03476135

\$ N berekend in de per-protocol analysegroep (PPAS) met geldige serologieresultaten; boosterdos = D30 in MET62.

N berekend aan de hand van de volledige analysegroep voor persistentie (FASP) met geldige serologieresultaten; na primaire dosis = D30 in MET54, vóór boosterdos = D0 in MET62.

Vaccinaserespons: titer is <1:8 bij de baseline met een titer na vaccinatie \geq 1:16, of titer is \geq 1:8 bij de baseline met een \geq 4-voudige toename na vaccinatie.

95%-BI van het enkelvoudige aandeel berekend op basis van de exacte binomiale methode.

Persistentie van immuunrespons en MenQuadfi-boosterrespons bij adolescenten en volwassenen van 13 tot en met 26 jaar

MET59 (NCT04084769) beoordeelde de antilichamen na primaire dosis, en de immunogeniciteit en veiligheid van een boosterdos MenQuadfi bij adolescenten en volwassenen van 13 tot en met 26 jaar die 3-6 jaar eerder een enkelvoudige dosis MenQuadfi hadden ontvangen in onderzoek MET50 of MET43, of MenACWY-CRM hadden ontvangen in onderzoek MET50 of buiten Sanofi Pasteur-onderzoeken. De persistentie van antilichamen vóór de MenQuadfi-boosterdos en de boosterimmuunrespons werden beoordeeld aan de hand van het vaccin dat de proefpersonen 3-6 jaar eerder hadden ontvangen (MenQuadfi of MenACWY-CRM) (zie tabel 11).

Voor alle serogroepen waren de GMT's voor hSBA hoger op D30 na de primaire dosis dan op D0 vóór de booster voor proefpersonen die eerder een primaire dosis met MenQuadfi en MenACWY-CRM hadden ontvangen. De GMT's vóór de booster waren hoger dan voorafgaand aan de primaire dosis, een indicatie van langdurige immuunrespons.

Na de boosterdos waren de percentages serobescherming bijna 100% voor alle serogroepen bij adolescenten en volwassenen die de primaire dosis MenQuadfi hadden ontvangen.

Tabel 11 : Vergelijking van bactericide-antilichaamrespons 6 en 30 dagen na boostervaccinatie en persistentie bij adolescenten en volwassenen (13 tot en met 26 jaar) na een primaire dosis 3-6 jaar eerder met MenQuadfi of MenACWY-CRM in onderzoek MET50*, MET43 of buiten Sanofi Pasteur-onderzoeken – (onderzoek MET59***)**

Eindpunt per serogroep	MenQuadfi-booster na primaire dosis MenQuadfi (95%-BI)				MenQuadfi-booster na primaire dosis MenACWY-CRM (95%-BI)			
	Persistentie [^]		Booster ^s		Persistentie [^]		Booster ^s	
	D30 – na primair e dosis N=376	D0 – vóór booster N=379-380	D06 – na booster N=46	D30 – na booster N=174	D30 na primaire dosis N=132-133	D0 – vóór booster N=140	D06 – na booster N=45	D30 – na booster N=176
A								
% \geq 1:8 (Serobescherming)	94,7 (91,9; 96,7)	72,8 (68,0; 77,2)	91,3 (79,2; 97,6)	99,4 (96,8; 100)	81,2 (73,5; 87,5)	71,4 (63,2; 78,7)	95,6 (84,9; 99,5)	99,4 (96,9; 100)
% Serorespons	-	-	82,6 (68,6; 92,2)	94,8 (90,4; 97,6)	-	-	77,8 (62,9; 88,8)	93,2 (88,4; 96,4)

hSBA GMT	45,2 (39,9; 51,1)	12,5 (11,1; 14,1)	289 (133; 625)	502 (388; 649)	32,8 (25,0; 43,1)	11,6 (9,41; 14,3)	161 (93,0; 280)	399 (318; 502)
C								
% ≥1:8 (Serobescherming)	98,1 (96,2; 99,2)	86,3 (82,4; 89,6)	100 (92,3; 100)	100 (97,9; 100)	74,2 (65,9; 81,5)	49,3 (40,7; 57,9)	97,8 (88,2; 99,9)	100 (97,9; 100)
% Serorespons	-	-	89,1 (76,4; 96,4)	97,1 (93,4; 99,1)	-	-	93,3 (81,7; 98,6)	98,9 (96,0; 99,9)
hSBA GMT	417 (348; 500)	37,5 (31,6; 44,5)	3799 (2504; 5763)	3708 (3146; 4369)	49,7 (32,4; 76,4)	11,0 (8,09; 14,9)	919 (500; 1690)	2533 (2076; 3091)
W								
% ≥1:8 (Serobescherming)	100 (99,0; 100)	88,9 (85,3; 91,9)	100 (92,3; 100)	100 (97,9; 100)	93,2 (87,5; 96,9)	76,4 (68,5; 83,2)	100 (92,1; 100)	100 (97,9; 100)
% Serorespons	-	-	97,8 (88,5; 99,9)	97,7 (94,2; 99,4)	-	-	88,9 (75,9; 96,3)	98,9 (96,0; 99,9)
hSBA GMT	82,7 (73,6; 92,9)	28,8 (25,1; 33,0)	1928 (1187; 3131)	2290 (1934; 2711)	45,1 (34,3; 59,4)	14,9 (11,9; 18,6)	708 (463; 1082)	2574 (2178; 3041)
Y								
% ≥1:8 (Serobescherming)	97,9 (95,9; 99,1)	81,8 (77,5; 85,5)	97,8 (88,5; 99,9)	100 (97,9; 100)	88,7 (82,1; 93,5)	52,1 (43,5; 60,7)	100 (92,1; 100)	100 (97,9; 100)
% Serorespons	-	-	95,7 (85,2; 99,5)	98,9 (95,9; 99,9)	-	-	91,1 (78,8; 97,5)	100 (97,9; 100)
hSBA GMT	91,0 (78,6; 105)	21,8 (18,8; 25,1)	1658 (973; 2826)	2308 (1925; 2767)	36,1 (27,2; 47,8)	8,49 (6,50; 11,1)	800 (467; 1371)	3036 (2547; 3620)

* MET50 – De studie werd uitgevoerd bij adolescenten (10-17 jaar oud).

** MET43 – De studie werd uitgevoerd bij kinderen, adolescenten en volwassenen (10-55 jaar oud)

*** MET59 – NCT04084769

\$ N berekend in de per-protocol analysegroep (PPAS 1 en 2) met geldige serologieresultaten; na booster dosis = D06 of D30 in MET59

^ N berekend aan de hand van de volledige analysegroep voor persistentie (FASP) met geldige serologieresultaten. Het aantal deelnemers varieerde afhankelijk van tijdstip en serogroep; na de primaire dosis = D30 in MET50 of MET43, vóór de booster dosis = D0 in MET59.

Vaccinserorespons: titer is <1:8 bij de baseline met titer na vaccinatie ≥1:16, of de titer is ≥1:8 bij de baseline met een ≥4-voudige toename na vaccinatie.

95%-BI van het enkelvoudige aandeel berekend op basis van de exacte binomiale methode.

Persistentie van immuunrespons en MenQuadfi boosterrespons bij volwassenen van 59 jaar en ouder
MEQ00066 (NCT04142242) beoordeelde de antilichamen na een primaire dosis, en de immunogeniciteit en veiligheid van een booster dosis MenQuadfi bij volwassenen ≥59 jaar die ≥3 jaar eerder een enkelvoudige dosis MenQuadfi of MenACWY-PS hadden ontvangen in onderzoek MET49 of MET44.

3 jaar persistentie

De persistentie van antilichamen vóór de booster dosis MenQuadfi en de booster immuunrespons werden beoordeeld aan de hand van het vaccin dat proefpersonen 3 jaar eerder hadden ontvangen in MET49 (MenQuadfi of MenACWY-PS) (tabel 12).

Voor alle serogroepen waren de GMT's voor hSBA hoger op D30 na de primaire dosis dan op D0 vóór de booster voor zowel volwassenen die een primaire dosis met MenQuadfi als die een primaire dosis met MenACWY-PS hadden ontvangen. Daarnaast waren in beide groepen met primaire dosis de GMT's vóór

de booster hoger dan vóór de primaire dosis voor de serogroepen C, W en Y (een indicatie van langdurige immuunrespons voor deze serogroepen) en waren ze vergelijkbaar met die voor serogroep A.

Tabel 12 : Vergelijking van bactericide-antilichaamrespons 6 en 30 dagen na boostervaccinatie en persistentie bij volwassenen (≥59 jaar) na een primaire dosis MenQuadfi of MenACWY-PS 3 jaar eerder in onderzoek MET49* – (onderzoek MEQ00066#)

Eindpunt per serogroep	MenQuadfi-booster na primaire dosis MenQuadfi (95%-BI)				MenQuadfi-booster na primaire dosis MenACWY-PS (95%-BI)			
	Persistentie [^]		Booster ^s		Persistentie [^]		Booster ^s	
	D30 – na primaire dosis N=212	D0 – vóór booster N=214	D06 – na booster N=58	D30 – na booster N=145	D30 na booster N=168	D0 – vóór booster N=169	D06 – na booster N=62	D30 – na booster N=129-130
A								
% ≥1:8 (Serobescherming)	89,6 (84,7; 93,4)	65,0 (58,2; 71,3)	91,4 (81,0; 97,1)	93,8 (88,5; 97,1)	85,7 (79,5; 90,6)	65,7 (58,0; 72,8)	72,6 (59,8; 83,1)	87,7 (80,8; 92,8)
% Serorespons	-	-	36,2 (24,0; 49,9)	79,3 (71,8; 85,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	60,8 (51,8; 69,2)
hSBA GMT	48,9 (39,0; 61,5)	12,2 (10,2; 14,6)	43,7 (26,5; 71,9)	162 (121; 216)	37,7 (29,3; 48,7)	11,6 (9,53; 14,1)	13,1 (9,60; 17,8)	56,6 (41,5; 77,2)
C								
% ≥1:8 (Serobescherming)	88,2 (83,1; 92,2)	73,4 (66,9; 79,2)	98,3 (90,8; 100)	99,3 (96,2; 100)	71,4 (64,0; 78,1)	47,9 (40,2; 55,7)	51,6 (38,6; 64,5)	85,3 (78,0; 90,9)
% Serorespons	-	-	77,6 (64,7; 87,5)	93,1 (87,7; 96,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	55,0 (46,0; 63,8)
hSBA GMT	84,8 (64,0; 112)	17,7 (14,3; 21,9)	206 (126; 339)	638 (496; 820)	26,7 (19,8; 36,0)	8,47 (6,76; 10,6)	11,1 (7,17; 17,1)	56,0 (39,7; 78,9)
W								
% ≥1:8 (Serobescherming)	78,8 (72,6; 84,1)	66,8 (60,1; 73,1)	89,7 (78,8; 96,1)	98,6 (95,1; 99,8)	60,1 (52,3; 67,6)	39,6 (32,2; 47,4)	46,8 (34,0; 59,9)	80,8 (72,9; 87,2)
% Serorespons	-	-	70,7 (57,3; 81,9)	90,3 (84,3; 94,6)	-	-	6,5 (1,8; 15,7)	49,2 (40,4; 58,1)
hSBA GMT	28,0 (22,2; 35,3)	14,2 (11,6; 17,4)	118 (64,0; 216)	419 (317; 553)	14,7 (11,0; 19,8)	6,54 (5,28; 8,11)	9,89 (6,45; 15,2)	31,0 (22,6; 42,6)
Y								
% ≥1:8 (Serobescherming)	92,5 (88,0; 95,6)	68,2 (61,5; 74,4)	94,8 (85,6; 98,9)	100 (97,5; 100)	65,5 (57,8; 72,6)	40,8 (33,3; 48,6)	45,2 (32,5; 58,3)	81,5 (73,8; 87,8)
% Serorespons	-	-	72,4 (59,1; 83,3)	92,4 (86,8; 96,2)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	49,2 (40,4; 58,1)

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

* Identificatie klinische studie: NCT02842866

Identificatie klinische studie: NCT04142242

^ N berekend aan de hand van de volledige analysegroep voor persistentie (FAS3) met geldige serologieresultaten; na primaire dosis = D30 in MET49, vóór booster dosis = D0 in MEQ00066

§ N berekend in de per-protocol analysegroepen 2 en 1 (PPAS2 en PPAS1) met geldige serologieresultaten. Het aantal deelnemers varieerde afhankelijk van tijdstip en serogroep; na booster dosis = D06 of D30 in MEQ00066

Vaccinserorespons: titer is < 1:8 bij de baseline met titer na vaccinatie \geq 1:16 of de titer is \geq 1:8 bij de baseline met een \geq 4-voudige toename na vaccinatie.

95%-BI van het enkelvoudige aandeel berekend op basis van de exacte binomiale methode.

6-7 jaar persistentie

De persistentie van antilichamen werd beoordeeld aan de hand van het vaccin dat proefpersonen 6-7 jaar eerder hadden ontvangen in onderzoek MET44 (MenQuadfi of MenACWY-PS) (tabel 13).

Voor alle serogroepen waren de GMT's voor hSBA hoger op D30 na de primaire dosis dan op D0 vóór de booster dosis voor volwassenen die een primaire dosis met MenQuadfi hadden ontvangen. De GMT's vóór de booster waren hoger dan die vóór de primaire dosis voor serogroep C, W en Y bij volwassenen die een primaire dosis met MenQuadfi hadden ontvangen; een indicatie van langdurige immuunrespons voor deze serogroepen, en ze waren vergelijkbaar met die voor serogroep A.

Tabel 13: Vergelijking van bactericide-antilichaamrespons bij volwassenen (\geq 59 jaar) die 6-7 jaar eerder een primaire dosis MenQuadfi of MenACWY-PS hadden ontvangen in MET44[^] – (onderzoek MEQ00066[#])

Eindpunt per serogroep	6-7 jaar persistentie [^]			
	Primaire dosis met MenQuadfi (95%-BI)		Primaire dosis met MenACWY-PS (95%-BI)	
	D30 – na primaire dosis [§] N=58	D0 – vóór booster [#] N=59	D30 – na primaire dosis [§] N=26	D0 – vóór booster [#] N=26
A				
% \geq 1:8 (Serobescherming)	91,4 (81,0; 97,1)	55,9 (42,4; 68,8)	76,9 (56,4; 91,0)	50,0 (29,9; 70,1)
GMT	48,0 (30,6; 75,4)	9,00 (6,44; 12,6)	27,3 (13,8; 54)	9,64 (5,18; 17,9)
C				
% \geq 1:8 (Serobescherming)	74,1 (61,0; 84,7)	59,3 (45,7; 71,9)	76,9 (56,4; 91,0)	42,3 (23,4; 63,1)
GMT	52,2 (27,4; 99,7)	11,9 (7,67; 18,5)	23,9 (11,9; 48,1)	7,58 (4,11; 14,0)
W				
% \geq 1:8 (Serobescherming)	75,9 (62,8; 86,1)	66,1 (52,6; 77,9)	73,1 (52,2; 88,4)	38,5 (20,2; 59,4)
GMT	31,2 (18,8; 52,0)	11,9 (7,97; 17,8)	18,8 (10,1; 34,9)	4,95 (3,39; 7,22)
Y				
% \geq 1:8 (Serobescherming)	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)

[^] Identificatie klinische studie: NCT01732627

[#] Identificatie klinische studie: NCT04142242

N: Aantal deelnemers in volledige analysegroep voor persistentie (FAS3) met geldige serologieresultaten.

[§] Na primaire dosis = D30 in MET44

[#] Vóór booster dosis = D0 in MEQ00066

95%-BI van het enkelvoudige aandeel berekend op basis van de exacte binomiale methode.

Boosterrespons bij adolescenten en volwassenen van ten minste 15 jaar oud die eerder een primaire dosis kregen met een ander MenACWY-vaccin

Studie MET56 (NCT02752906) vergeleek de immunogeniciteit van een booster dosis MenQuadfi met een booster dosis MenACWY-DT bij deelnemers van ten minste 15 jaar oud en die 4 tot 10 jaar eerder behandeling met quadrivalent meningokokkenconjugaatvaccin (MenACWY-CRM [11,3% deelnemers] of MenACWY-DT [86,3% deelnemers]) hadden gekregen.

Bij de baseline waren hSBA seroprotectie en GMT vergelijkbaar voor serogroepen A, C, W en Y.

Tabel 14: Vergelijking van bactericide-antilichaamrespons op MenQuadfi en MenACWY-DT 30 dagen na boostervaccinatie bij proefpersonen van ten minste 15 jaar oud die 4 tot 10 jaar eerder een primaire vaccinatie hadden ontvangen met MenACWY-CRM of MenACWY-DT (studie MET56*)

Eindpunt per serogroep	MenQuadfi (95%-BI)	MenACWY-DT (95%-BI)
A	N=384	N=389
% $\geq 1:8$ (Seroprotectie)	100,0 (99,0; 100,0)	99,0 (97,4; 99,7)
% Serorespons**	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
% $\geq 1:8$ (Seroprotectie)	99,5 (98,1; 99,9)	99,0 (97,4; 99,7)
% Serorespons**	97,1 (94,9; 98,6)	91,8 (88,6; 94,3)
hSBA GMT	2618 (2227; 3078)	599 (504; 711)
W	N=384	N=389
% $\geq 1:8$ (Seroprotectie)	100,0 (99,0; 100,0)	99,7 (98,6; 100,0)
% Serorespons**	98,2 (96,3; 99,3)	90,7 (87,4; 93,4)
hSBA GMT	1747 (1508; 2025)	723 (614; 853)
Y	N=384	N=389
% $\geq 1:8$ (Seroprotectie)	99,7 (98,6; 100,0)	99,5 (98,2; 99,9)
% Serorespons**	97,4 (95,3; 98,7)	95,6 (93,1; 97,4)
hSBA GMT	2070 (1807; 2371)	811 (699; 941)

* Identificatie klinische studie NCT02752906

N: aantal deelnemers in de per-protocol analysegroep met geldige serologieresultaten.

95%-BI van het enkelvoudige aandeel berekend op basis van de exacte binomiale methode.

** Voldaan aan niet-inferioriteitscriterium.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten jonger dan 12 maanden (zie 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er werden geen farmacokinetische studies uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van ontwikkelings- en reproductietoxiciteit bij vrouwelijke konijnen.

MenQuadfi toegediend aan vrouwelijke konijnen in een volledige menselijke dosis toonde geen effecten op de paringsprestaties of vrouwelijke vruchtbaarheid, vertoonde geen teratogeen potentieel en geen effect op pre- of postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumacetaat
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Stabiliteitsgegevens laten zien dat de vaccincomponenten gedurende 72 uur stabiel zijn bij temperaturen tot 25°C. Aan het einde van deze periode moet MenQuadfi worden gebruikt of worden weggegooid. Deze gegevens zijn slechts bedoeld om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te instrueren in geval zich een tijdelijke temperatuuroverschrijding heeft voorgedaan.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oplossing in een doorzichtige glazen injectieflacon van type I-borosilicaat met een 13 mm chloorbutyl stop en een flip-offverzegeling.
Verpakking van 1, 5 of 10 injectieflacons met enkele dosis (0,5 ml).

Verpakking van 1 injectieflacon met enkele dosis (0,5 ml) samen verpakt met 1 lege Luer-Lok-spuit (polycarbonaat) voor eenmalig gebruik met een zuigerstop (synthetisch elastomeer), en 2 afzonderlijke naalden (roestvrij staal) met naaldbescherming (polypropyleen).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin moet voorafgaand aan toediening visueel worden geïnspecteerd op eventuele deeltjes en/of verschillen in fysieke aspecten (verkleuring). Voer het vaccin af in geval eender van deze twee geobserveerd wordt.

Vorbereiding

Verpakking van 1, 5 of 10 injectieflacons met enkele dosis (0,5 ml)

Verwijder de 'flip-off'-verzegeling van de injectieflacon, trek met een geschikte spuit en naald 0,5 ml oplossing omhoog uit de injectieflacon en zorg dat er geen luchtbelletjes aanwezig zijn voorafgaand aan de injectie.

Verpakking van 1 injectieflacon met enkele dosis (0,5 ml), samen verpakt met 1 lege spuit voor eenmalig gebruik en 2 naalden

Specifieke instructies voor Luer-Lok-spuit:

Om de naald aan de spuit te bevestigen, draait u de naald voorzichtig rechtsom in de spuit totdat u lichte weerstand voelt. Verwijder vóór injectie de 'flip-off'-verzegeling van de injectieflacon en trek 0,5 ml oplossing omhoog uit de injectieflacon; zorg ervoor dat er geen luchtbelletjes aanwezig zijn. Er moet een nieuwe naald worden gebruikt om het vaccin toe te dienen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 november 2020.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Sanofi Pasteur Inc.
One Discovery Drive
Swiftwater PA 18370
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MenQuadfi, oplossing voor injectie
Meningokokkenconjugaatvaccin groep A, C, W en Y
MenACWY

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dosis (0,5 ml) bevat 10 microgram polysacharide van elke *Neisseria meningitidis*-groep: A, C, W en Y (geconjugeerd aan 55 microgram tetanustoxoïd als dragereiwit).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, natriumacetaat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon met één dosis (0,5 ml)
5 injectieflacons met één dosis (0,5 ml)
1 injectieflacon met één dosis (0,5 ml) + 1 spuit + 2 naalden
10 injectieflacons met één dosis (0,5 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1483/001 - 1 injectieflacon met één dosis
EU/1/20/1483/002 - 5 injectieflacons met één dosis
EU/1/20/1483/003 - 1 injectieflacon met één dosis + 1 lege spuit voor eenmalig gebruik + 2 naalden
EU/1/20/1483/004 - 10 injectieflacons met één dosis

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

MenQuadfi, oplossing voor injectie
Menconjugaat A, C, W, Y
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis (0,5 ml)

6. OVERIGE

Sanofi Pasteur

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker

MenQuadfi, oplossing voor injectie Meningokokkenconjugaatvaccin groep A, C, W en Y

- ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit vaccin krijgen toegediend, want er staat belangrijke informatie in voor u of uw kind.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit vaccin niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u, of uw kind, een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is MenQuadfi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is MenQuadfi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

MenQuadfi (MenACWY) is een vaccin dat kan worden gegeven aan kinderen vanaf 1 jaar oud, en aan adolescenten en volwassenen.

MenQuadfi helpt bij het beschermen tegen infecties die veroorzaakt worden door een soort bacterie (ziektekiemen) die *Neisseria meningitidis* wordt genoemd, specifiek tegen infecties veroorzaakt door type A, C, W en Y.

Neisseria meningitidis-bacteriën (ook meningokokken genoemd) kunnen van persoon tot persoon worden doorgegeven en kunnen ernstige infecties veroorzaken, zoals:

- Meningitis – een ontsteking van de weefsels die de hersenen en het ruggenmerg omringen;
- Septikemie – een infectie van het bloed.

Beide infecties kunnen leiden tot ernstige complicaties met langdurige effecten of mogelijk zelfs tot overlijden.

MenQuadfi moet worden gebruikt in overeenstemming met de officiële nationale richtlijnen.

Hoe het vaccin werkt

MenQuadfi werkt door de natuurlijke verdediging (immuunsysteem) van de gevaccineerde persoon te stimuleren om beschermende antilichamen tegen de bacteriën aan te maken.

MenQuadfi helpt alleen bij het beschermen tegen ziekten veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* type A, C, W en Y.

- Het beschermt niet tegen infecties die veroorzaakt worden door andere typen *Neisseria meningitidis*.
- Het beschermt niet tegen meningitis of septikemie die veroorzaakt wordt door andere bacteriën of virussen.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit vaccin. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Of u of uw kind heeft een eerdere allergische reactie op dit vaccin ervaren.

Als u het niet zeker weet, praat dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u of uw kind MenQuadfi krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voorafgaand aan vaccinatie met MenQuadfi als:

- u of uw kind een infectie heeft met een hoge temperatuur (meer dan 38°C). Als dit van toepassing is, wordt de vaccinatie gegeven nadat de infectie onder controle is. Het is niet nodig om vaccinatie uit te stellen voor een lichte infectie, zoals een verkoudheid. Praat echter eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- u of uw kind een bloedingsprobleem heeft of gemakkelijk blauwe plekken krijgt.
- u of uw kind ooit flauwviel door een injectie. Flauwvallen, soms gepaard met vallen, kan zich voordoen (meestal bij adolescenten) na of zelfs voorafgaand aan een injectie.
- u of uw kind een zwak immuunsysteem heeft (zoals door hiv-infectie, een andere ziekte of gebruik van een geneesmiddel dat het immuunsysteem beïnvloedt), omdat u of uw kind in dat geval mogelijk niet volledig voordeel hebben bij MenQuadfi.

Als een of meer van de bovenstaande punten op u of uw kind van toepassing is (of als u het niet zeker weet of ze al dan niet van toepassing zijn), praat dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u of uw kind MenQuadfi krijgt.

Zoals met alle vaccins beschermt MenQuadfi mogelijk niet alle mensen die gevaccineerd zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast MenQuadfi nog andere vaccins of geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere vaccins of geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen recept voor nodig heeft.

Vertel het in het bijzonder aan uw arts, apotheker of verpleegkundige als u of uw kind geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem beïnvloeden, zoals:

- hoge dosis corticosteroiden
- chemotherapie

MenQuadfi kan tijdens hetzelfde bezoek op hetzelfde tijdstip worden gegeven als andere vaccins op een afzonderlijke injectieplaats. Deze omvatten vaccins tegen: mazelen, bof, rodehond, varicella, difterie,

tetanus, kinkhoest, polio, *Haemophilus influenzae*-infecties van type b, hepatitis B, pneumokokken, humaan papillomavirus en *Neisseria meningitidis* type B. MenQuadfi moet dan wel op een andere injectieplaats worden toegediend.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u MenQuadfi gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

MenQuadfi heeft naar alle waarschijnlijkheid geen invloed op het autorijden, fietsen of het gebruik van machines. U mag niet autorijden of fietsen en geen machines bedienen als u zich niet goed voelt.

MenQuadfi bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

MenQuadfi wordt door een arts of verpleegkundige gegeven als een 0,5 ml injectie in de spier. Het wordt in de bovenarm of in het dijbeen gegeven, afhankelijk van de leeftijd en hoeveel spiervolume u of uw kind heeft.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook MenQuadfi bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u of uw kind één van deze symptomen krijgt na de vaccinatie:

- jeukende huiduitslag
- kortademigheid
- zwelling van het gezicht of de tong.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.

Mogelijke bijwerkingen bij kinderen van 12 tot 23 maanden:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op 10 kinderen)

- gevoeligheid, roodheid of zwelling waar de injectie werd toegediend
- prikkelbaar gevoel
- huilen
- verlies van eetlust
- zich slaperig voelen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op 10 kinderen)

- koorts
- braken
- diarree

Soms (komen voor bij minder dan 1 op 100 kinderen)

- slaapproblemen

- netelroos
- jeuk, blauwe plek, harde plek of uitslag waar de injectie werd toegediend

Mogelijke bijwerkingen bij kinderen (2 jaar en ouder), adolescenten en volwassenen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers)

- pijn waar de injectie werd toegediend
- spierpijn
- hoofdpijn
- algemeen gevoel van onwelbevinden

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers)

- roodheid of zwelling waar de injectie werd toegediend
- koorts

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- jeuk, warmte, blauwe plekken of huiduitslag waar de injectie werd toegediend
- braken
- zich duizelig voelen
- nausea
- zich moe voelen (vermoeidheid)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- vergrote lymfeklieren
- diarree, maagpijn
- netelroos, jeuk, uitslag
- pijn in de armen of benen
- koude rillingen, pijn in de oksel
- hardheid van de injectieplaats

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Eén dosis (0,5 ml) bevat:

- De werkzame stoffen zijn
 - *Neisseria meningitidis* groep A polysacharide¹ 10 microgram
 - *Neisseria meningitidis* groep C polysacharide¹ 10 microgram
 - *Neisseria meningitidis* groep Y polysacharide¹ 10 microgram
 - *Neisseria meningitidis* groep W polysacharide¹ 10 microgram
 - ¹Geconjugeerd aan tetanustoxoïd als drageriwit 55 microgram

- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - natriumchloride
 - natriumacetaat
 - water voor injecties

Hoe ziet MenQuadfi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

MenQuadfi is een heldere kleurloze oplossing voor injectie.

MenQuadfi is beschikbaar in verpakkingen van 1, 5 of 10 injectieflacons met één dosis (0,5 ml) en een verpakking van 1 injectieflacon met één dosis (0,5 ml) samen verpakt met 1 lege spuit voor eenmalig gebruik en 2 naalden. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrijk

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

България

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

Česká republika

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

Danmark

Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel.: +372 640 10 30

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España

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

France

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

Hrvatska

Swixx Biopharma 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi België
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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.