SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Menveo poeder en oplossing voor oplossing voor injectie
Meningokokken Groep A, C, W-135 en Y geconjugeerd vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dosis (0,5 ml van het gereconstitueerde vaccin) bevat:

(Oorspronkelijk opgenomen in het poeder)

- Meningokokken groep A oligosaccharide 10 microgram

Geconjugeerd aan *Corynebacterium diphtheriae* CRM_{197} proteïne 16,7 tot 33,3 microgram

(Oorspronkelijk opgenomen in de oplossing)

- Meningokokken groep C oligosaccharide 5 microgram

Geconjugeerd aan *Corynebacterium diphtheriae* CRM_{197} proteïne 7,1 tot 12,5 microgram

- Meningokokken groep W-135 oligosaccharide 5 microgram

Geconjugeerd aan *Corynebacterium diphtheriae* CRM_{197} proteïne 3,3 tot 8,3 microgram

- Meningokokken groep Y oligosaccharide 5 microgram

Geconjugeerd aan *Corynebacterium diphtheriae* CRM_{197} proteïne 5,6 tot 10,0 microgram

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplossing voor oplossing voor injectie (poeder en oplossing voor injectie)
Het poeder is een witte tot lichtgele cake.
De oplossing is een kleurloze, heldere oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Menveo is geïndiceerd voor actieve immunisatie van kinderen (vanaf 2 jaar), adolescenten en volwassenen die risico lopen om blootgesteld te worden aan *Neisseria meningitidis* groepen A, C, W-135 en Y, om een invasieve aandoening te voorkomen.
Dit vaccin moet worden gebruikt volgens de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen (vanaf 2 jaar), adolescenten en volwassenen

Menveo moet worden toegediend als één enkele dosis (0,5 ml).
Voor een optimale hoeveelheid antilichamen tegen alle vaccin-serogroepen moet het primaire vaccinatieschema met Menveo worden afgerond één maand vóór risico op blootstelling aan *Neisseria meningitidis* groep A, C, W-135 en Y. Een week na de vaccinatie werden bij ten minste 64% van de personen bactericide antilichamen (hSBA ≥ 1:8) aangetroffen (zie rubriek 5.1 voor gegevens over de immunogeniciteit per serogroep).

Oudere volwassenen en ouderen

Er zijn maar beperkte gegevens beschikbaar voor oudere volwassenen (in de leeftijdsgroep van 56-65 jaar) en er zijn geen gegevens beschikbaar voor ouderen (in de leeftijdsgroep van > 65 jaar).

Boostervaccinatie

Er zijn langetermijngegevens van antilichaampersistentie na vaccinatie met Menveo beschikbaar tot maximaal vijf jaar na de vaccinatie (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Menveo mag worden gegeven als boosterdosis bij personen die eerder een primaire vaccinatie met Menveo, een ander geconjugeerd meningokokkenvaccin of een niet-geconjugeerd polysacharidevaccin tegen meningokokken hebben gekregen. Of en wanneer een boosterdosis nodig is bij personen die eerder met Menveo gevaccineerd zijn, moet worden bepaald op basis van nationale aanbevelingen.

Pediatrische patiënten (jonger dan 2 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van Menveo bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Beschikbare gegevens zijn beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Menveo wordt via een intramusculaire injectie toegediend, bij voorkeur in de musculus deltoideus.
Niet voor intravasculaire, subcutane of intradermale injectie.

Er moeten afzonderlijke injectieplaatsen worden gebruikt als meer dan een vaccin tegelijk moet worden toegediend.

Voor instructies over de bereiding en de reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen), of difterie toxoïd (CRM_{197}), of een levensbedreigende reactie na eerdere toediening van een vaccin met soortgelijke hulpstoffen (zie rubriek 4.4).

Zoals bij andere vaccins, moet toediening van Menveo worden uitgesteld bij patiënten die aan een acute, ernstige febriele aandoening lijden. De aanwezigheid van een kleine infectie is geen contra-indicatie.

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 batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid en anafylaxie

Vóór het injecteren van enig vaccin, moet de persoon die verantwoordelijk is voor de toediening alle bekende voorzorgen nemen om allergische of andere reacties te vermijden, inclusief het afnemen van een grondige medische anamnese en het beoordelen van de actuele gezondheidssituatie. Zoals bij alle injecteerbare vaccins moeten passende medische behandeling en toezicht meteen beschikbaar zijn in geval van een zeldzame anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Reacties die verband houden met angst

Reacties die verband houden met angst, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen in relatie met vaccinatie voorkomen als psychogene reactie op de naaldinjectie (zie rubriek 4.8). Het is belangrijk dat er passende procedures zijn om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Menveo mag in geen geval intravasculair worden toegediend.

Beperkingen van de werkzaamheid

Menveo biedt geen bescherming tegen infecties veroorzaakt door andere serogroepen van *N. meningitidis* die niet in het vaccin aanwezig zijn.

Zoals bij elk vaccin wordt niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunrespons geïnduceerd (zie rubriek 5.1).

Studies met Menveo hebben een afname in serumbactericide antilichaamtiters aangetoond tegen serogroep A bij gebruik van menselijk complement bij de analyse (hSBA) (zie rubriek 5.1). De klinische relevantie van de afname in hSBA serogroep A antilichaamtiters is onbekend. Indien verwacht wordt dat een persoon een aanzienlijk risico loopt op blootstelling aan MenA en meer dan ongeveer een jaar geleden een dosis Menveo heeft ontvangen, kan toediening van een boosterdosis echter worden overwogen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de bruikbaarheid van het vaccin als profylaxis na blootstelling aan de ziekteverwekker.

Immuungecompromitteerde personen

Bij immuungecompromitteerde personen kan het zijn dat vaccinatie geen afdoende beschermende antilichaamrespons oplevert. Hoewel infectie met het humaan immuundeficiëntievirus (HIV) geen contra-indicatie is, is Menveo niet speciaal geëvalueerd bij immuungecompromitteerde personen. Personen met complementdeficiënties en personen met functionele of anatomische asplenie kunnen mogelijk geen immuunreactie geven tegen geconjugeerde vaccins van de meningokokken groep A, C, W-135 en Y.

Personen met familiale complementdeficiënties (bijvoorbeeld C3- of C5-deficiënties) en personen die behandelingen ondergaan die de terminale complementactivatie remmen (bijvoorbeeld eculizumab) hebben een hoger risico op een invasieve ziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep A, C, W-135 en Y, zelfs als deze personen antilichamen ontwikkelen na vaccinatie met Menveo.

Trombocytopenie en coagulatieaandoeningen

Menveo werd niet geëvalueerd bij personen met trombocytopenie, bloedingsstoornissen of die een anticoagulanstherapie krijgen, vanwege het risico van hematomen. Voor personen met een risico van hematomen na een intramusculaire injectie dienen de risico's en voordelen tegen elkaar afgewogen te worden door het medisch personeel.

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Kalium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Menveo kan gelijktijdig worden gegeven met elk van de volgende vaccins: monovalent en gecombineerd hepatitis A en B, gele koorts, buiktyfus (Vi polysaccharide), Japanse encefalitis, hondsdolheid en meningokokken groep B (Bexsero).

Bij adolescenten (11 tot 18 jaar oud) werd Menveo geëvalueerd in twee studies met simultane toediening van alleen het Tdap vaccin (geadsorbeerd vaccin tegen tetanus, een gereduceerde hoeveelheid difterie en acellulaire pertussis) of van Tdap in combinatie met recombinant Humaan Papillomavirus (HPV) Quadrivalent (Types 6, 11, 16 en 18) vaccin. In beide gevallen werd simultane toediening goed bevonden.

De toediening van Menveo een maand na Tdap resulteerde in een statistisch significant lagere serogroep W-135 serorespons. Aangezien er geen direct gevolg was op de mate van seroprotectie, zijn de klinische gevolgen momenteel onbekend. Er werd enige onderdrukking van de antilichaamrespons aangetoond tegen twee van de drie pertussis-antigenen. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend. Na vaccinatie vertoonde meer dan 97% van de personen een detecteerbare pertussis-titer tegen alle drie de pertussis-antigenen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en immunogeniciteit van gelijktijdig met Menveo toegediende andere kindervaccins bij kinderen van 2 tot 10 jaar.

Gelijktijdige toediening van Menveo met vaccins anders dan diegene die hierboven werden vermeld, is niet onderzocht. Gelijktijdig toegediende vaccins moeten altijd worden toegediend op afzonderlijke injectieplaatsen en bij voorkeur contralateraal. Er moet worden nagegaan of de bijwerkingen mogelijk worden versterkt door simultane toediening.

Als een gevaccineerde persoon een immuunsuppressieve behandeling ondergaat, is de immunologische respons mogelijk verlaagd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over blootgestelde zwangerschappen beschikbaar.

In niet-klinische studies had Menveo geen directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Rekening houdend met de ernst van een invasieve meningokokken aandoening veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* serogroepen A, C, W-135 en Y, mag zwangerschap geen beletsel vormen voor vaccinatie als de kans op blootstelling duidelijk is vastgesteld.

Hoewel er onvoldoende klinische gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van Menveo in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, is het onwaarschijnlijk dat uitgescheiden antistoffen in de moedermelk schadelijk zouden zijn als het borstgevoede kind ze binnenkrijgt. Daarom mag Menveo gebruikt worden bij vrouwen tijdens de periode dat ze borstvoeding geven.

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

Menveo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Een aantal van de effecten vermeld in rubriek 4.8 ‘Bijwerkingen’ kan echter tijdelijk van invloed zijn op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen binnen 7 dagen na vaccinatie met een enkele dosis van alleen Menveo bij personen van 2 jaar en ouder waren pijn op de injectieplaats (42,7%), hoofdpijn (26,4%), erytheem op de injectieplaats ≤ 50 mm (18,1%), malaise (17,3%), verharding op de injectieplaats ≤ 50 mm (15,1%), myalgie (13,5%) en prikkelbaarheid (11,3%) bij kinderen van 2 tot 10 jaar. Deze bijwerkingen waren meestal mild tot matig in intensiteit.

Samenvattende tabel van de bijwerkingen

De veiligheid van Menveo bij personen van 2 jaar en ouder werd onderzocht in 11 gerandomiseerde onderzoeken. 12.775 personen werden opgenomen in de veiligheidsanalyses. Hiervan werden 3.334 deelnemers in de leeftijd van 2 tot 10 jaar en 9.441 deelnemers in de leeftijd van 11 tot 65 jaar blootgesteld aan Menveo in voltooide klinische studies.

De volgende bijwerkingen, zoals vermeld in tabel 1, werden vastgesteld in klinische onderzoeken met Menveo wanneer toegediend aan personen van 2 jaar en ouder en tijdens toezicht na het in de handel brengen.

De bijwerkingen zijn hieronder weergegeven volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Zeer zelden (< 1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Lymfadenopathie[1]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid[1]
	Niet bekend	Anafylaxie[1]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Eetstoornis[2]
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Slaperigheid[2]
	Soms	Syncope[1], duizeligheid[3]
	Zeer zelden	Tonische convulsie[1], koortsstuip[1]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo[1]
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Braken[2], diarree[2], misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Myalgie
	Vaak	Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Prikkelbaarheid[2], malaise, pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats (≤ 50 mm), verharding op de injectieplaats (≤ 50 mm)
	Vaak	Koorts (≥ 38 °C), rillingen, erytheem op de injectieplaats (> 50 mm), verharding op de injectieplaats (> 50 mm)
	Soms	Pruritus op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats[1]
	Zeer zelden	Injectieplaatscellulitis[1], uitgebreide zwelling van de geïnjecteerde ledemaat[1]

[1] Bijwerking gemeld tijdens toezicht na het in de handel brengen
[2] Gemeld bij kinderen van 2 tot 10 jaar
[3] Gemeld bij personen van 11 tot 65 jaar

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Meningokokken vaccins, ATC-code: J07AH08

Immunogeniciteit

De doeltreffendheid van Menveo is vastgesteld door bepaling van de productie van serogroepsspecifieke anticapsulaire antilichamen met bactericide activiteit. Serumbactericide activiteit (SBA) werd gemeten door gebruik te maken van humaan serum als bron van exogeen complement (hSBA). De hSBA was hierbij de oorspronkelijke "*correlate of protection*" tegen meningokokkenziekte.

De immunogeniciteit werd geëvalueerd in gerandomiseerde, multicenter, actief gecontroleerde klinische onderzoeken met deelname van kinderen (2-10 jaar), adolescenten (11-18 jaar), volwassenen (19-55 jaar) en oudere volwassenen (56-65 jaar).

Immunogeniciteit bij kinderen van 2 tot 10 jaar

In het centrale onderzoek V59P20 werd de immunogeniciteit van Menveo vergeleken met ACWY-D; 1170 kinderen kregen het Menveo-vaccin toegediend en 1161 kinderen kregen het comparatorvaccin toegediend in de volgens protocol ingedeelde patiëntengroepen. In twee ondersteunende studies, V59P8 en V59P10, werd de immunogeniciteit van Menveo vergeleken met ACWY-PS.

In het centrale, gerandomiseerde, observer-blinde onderzoek V59P20, waarbij de deelnemers werden ingedeeld volgens leeftijd (2 tot 5 jaar en 6 tot 10 jaar), werd de immunogeniciteit van één enkele dosis Menveo een maand na vaccinatie vergeleken met de één enkele dosis ACWY-D. De immunogeniciteitsresultaten een maand na toediening van Menveo bij de patiënten van 2 tot 5 jaar en 6 tot 10 jaar zijn hieronder samengevat in tabel 2.

Tabel 2: Serumbactericide antilichaamresponses een maand na toediening van Menveo bij personen in de leeftijdsgroep van 2-5 jaar en 6-10 jaar

Serogroep	2-5 jaar		6-10 jaar	
	hSBA ≥ 1:8 (95% BI)	**hSBA GMT's (95% BI)**	**hSBA ≥ 1:8 (95% BI)**	**hSBA GMT's (95% BI)**
A	N = 606	N = 606	N = 551	N = 551
	72% (68, 75)	26 (22, 30)	77% (74, 81)	35 (29, 42)
C	N = 607	N = 607	N = 554	N = 554
	68% (64, 72)	18 (15, 20)	77% (73, 80)	36 (29, 45)
W-135	N = 594	N = 594	N = 542	N = 542
	90% (87, 92)	43 (38, 50)	91% (88, 93)	61 (52, 72)
Y	N = 593	N = 593	N = 545	N = 545
	76% (72, 79)	24 (20, 28)	79% (76, 83)	34 (28, 41)

In een ander gerandomiseerd, observer-blind onderzoek (V59P8) werden Amerikaanse kinderen geïmmuniseerd met één enkele dosis van hetzij Menveo (N = 284) hetzij ACWY-PS (N = 285). Bij de kinderen van 2-10 jaar, alsook in elke leeftijdscategorie (2-5 en 6-10 jaar) waren de immuunrespons gemeten als het percentage patiënten met seroréspons, hSBA ≥ 1:8 en GMT's niet alleen niet-inferieur ten opzichte van het comparatorvaccin ACWY-PS, maar waren ze alle statistisch hoger dan de comparator voor alle serogroepen en alle immuunmetingen een maand na de vaccinatie. Een jaar na de vaccinatie bleef Menveo statistisch hoger dan ACWY-PS voor serogroepen A, W-135 en Y, gemeten als het percentage patiënten met hSBA ≥ 1:8 en GMT's. Menveo was niet-inferieur voor deze eindpunten voor serogroep C (tabel 3). De klinische relevantie van de hogere immuunresponsen na de vaccinatie is niet bekend.

Tabel 3: Immunogeniciteit voor één enkele dosis Menveo of ACWY-PS bij personen in de leeftijdsgroep van 2-10 jaar, gemeten één maand en twaalf maanden na de vaccinatie

Serogroep	1 maand na vaccinatie				12 maanden na vaccinatie			
	hSBA ≥ 1:8 (95% BI)		hSBA GMT's (95% BI)		hSBA ≥ 1:8 (95% BI)		hSBA GMT's (95% BI)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N = 280	N = 281	N = 280	N = 281	N = 253	N = 238	N = 253	N = 238
	79% (74, 84)	37% (31, 43)	36 (30, 44)	6,31 (5,21; 7,64)	23% (18, 29)	13% (9, 18)	3,88 (3,39; 4,44)	3 (2,61; 3,44)
C	N = 281	N = 283	N = 281	N = 283	N = 252	N = 240	N = 252	N = 240
	73% (68, 78)	54% (48, 60)	26 (21, 34)	15 (12, 20)	53% (47, 59)	44% (38, 51)	11 (8,64, 13)	9,02 (7,23; 11)
W-135	N = 279	N = 282	N = 279	N = 282	N = 249	N = 237	N = 249	N = 237
	92% (88, 95)	66% (60, 71)	60 (50, 71)	14 (12, 17)	90% (86, 94)	45% (38, 51)	42 (35, 50)	7,57 (6,33; 9,07)
Y	N = 280	N = 282	N = 280	N = 282	N = 250	N = 239	N = 250	N = 239
	88% (83, 91)	53% (47, 59)	54 (44, 66)	11 (9,29; 14)	77% (71, 82)	32% (26, 38)	27 (22, 33)	5,29 (4,34; 6,45)

In een gerandomiseerd, observer-blind onderzoek (V59P10) dat werd uitgevoerd in Argentinië, werden kinderen geïmmuniseerd met één enkele dosis van hetzij Menveo (N = 949) hetzij ACWY-PS (N = 551). De immunogeniciteit werd beoordeeld in een subgroep van 150 patiënten in elke vaccingroep. De immuunrespons die werd waargenomen bij de kinderen van 2-10 jaar leek sterk op de immuunrespons die werd waargenomen in het V59P8-onderzoek dat hierboven is beschreven: de immuunrespons op Menveo één maand na vaccinatie, gemeten als het percentage patiënten met seroréspons, hSBA ≥ 1:8 en GMT's, was niet-inferieur ten opzichte van ACWY-PS.

Een gerandomiseerd, observer-blind onderzoek werd uitgevoerd bij kinderen van 12 tot 59 maanden oud in Finland en Polen (V59P7). Er zaten in het totaal 199 patiënten van 2-5 jaar in de volgens protocol voorgeschreven Menveo-vaccingroep en 81 patiënten van 3-5 jaar in de ACWY-PS-groep.

Eén maand na de eerste vaccinatie waren de percentages patiënten met hSBA ≥ 1:8 consistent hoger in de Menveo-groep voor alle vier de serogroepen (63% vs 39%, 46% vs 39%, 78% vs 59%, en 65% vs 57% voor Menveo vergeleken met ACWY-PS voor respectievelijke serogroepen A, C, W-135 en Y).

In een gerandomiseerd, observer-blind onderzoek (V59_57) uitgevoerd in de Verenigde Staten werd de immunogeniciteit vergeleken van vaccinatie met twee doses en vaccinatie met één dosis Menveo bij kinderen in de leeftijd van 2 tot en met 5 en van 6 tot en met 10 jaar (N = 715).

Bij aanvang was het percentage personen met hSBA ≥ 1:8 in de twee leeftijdsgroepen 1%-5% voor serogroep A, 13%-28% voor serogroep C, 42%-64% voor serogroep W-135 en 6%-19% voor serogroep Y. 1 maand na de laatste vaccinatie was het percentage proefpersonen met hSBA ≥ 1:8 in de groep met twee doses en in de groep met één dosis in de twee leeftijdsgroepen als volgt: 90%-95% vs 76%-80% voor serogroep A, 98%-99% vs 76%-87% voor serogroep C, 99% vs 93%-96% voor serogroep W-135 en 96% vs 65%-69% voor serogroep Y. 1 maand na vaccinatie waren de GMT's in de groep met de twee doses hoger dan in de groep met één dosis in beide leeftijdsgroepen; dit verschil was echter minder uitgesproken in de oudere leeftijdsgroep.

1 jaar na de laatste vaccinatie waren de percentages personen met hSBA ≥ 1:8 na vaccinatie met twee doses en vaccinatie met één dosis allebei lager dan 1 maand na de vaccinatie (30% na de vaccinatie met twee doses, 11%-20% na de vaccinatie met één dosis voor serogroep A; 61%-81% en 41%-55% voor serogroep C; 92%-94% en 90%-91% voor serogroep W-135; 67%-75% en 57%-65% voor serogroep Y). De verschillen tussen hSBA GMT's in de groepen met twee doses en één dosis op 1 jaar na vaccinatie waren kleiner dan de verschillen die op 1 maand na vaccinatie werden waargenomen.

Het klinische voordeel van vaccinatie met twee doses bij kinderen in de leeftijd van 2 tot en met 10 jaar is niet bekend.

Persistentie van immuunrespons en boosterrespons bij kinderen van 2 tot 10 jaar oud

Vijf jaar na de primaire vaccinatie werd antilichaampersistentie geëvalueerd in onderzoek V59P20E1, een vervolg van onderzoek V59P20. Er werd antilichaampersistentie waargenomen tegen serogroepen C, W-135 en Y, waarbij de percentages personen met hSBA ≥ 1:8 in de leeftijdsgroepen 2-5 en 6-10 jaar respectievelijk 32% en 56% tegen serogroep C, 74% en 80% tegen serogroep W-135 en 48% en 53% tegen serogroep Y waren. GMT's waren respectievelijk 6,5 en 12 voor serogroep C, 19 en 26 voor serogroep W-135 en 8,13 en 10 voor serogroep Y. Voor serogroep A had respectievelijk 14% en 22% van de personen in de leeftijdsgroepen 2-5 en 6-10 jaar hSBA ≥ 1:8 (GMT's 2,95 en 3,73).
De kinderen kregen tevens een boosterdosis Menveo toegediend, 5 jaar na de primaire vaccinatie met één dosis. Alle personen in beide leeftijdsgroepen hadden hSBA ≥ 1:8 ongeacht serogroep, met antilichaamtiters een aantal malen hoger dan waargenomen na de primaire vaccinatie (tabel 4).

Tabel 4: Persistentie van de immuunrespons 5 jaar na primaire vaccinatie met Menveo, en immuunrespons 1 maand na een boosterdosis bij personen die ten tijde van de primaire vaccinatie 2 tot 5 en 6 tot 10 jaar oud waren

Sero-groep	2-5 jaar				6-10 jaar			
	5 jaar persistentie		1 maand na booster		5 jaar persistentie		1 maand na booster	
	hSBA ≥ 1:8 (95% BI)	hSBA GMT's (95% BI)	hSBA ≥ 1:8 (95% BI)	hSBA GMT's (95% BI)	hSBA ≥ 1:8 (95% BI)	hSBA GMT's (95% BI)	hSBA ≥ 1:8 (95% BI)	hSBA GMT's (95% BI)
A	N = 96	N = 96	N = 95	N = 95	N = 64	N = 64	N = 60	N = 60
	14% (7, 22)	2,95 (2,42; 3,61)	100% (96, 100)	361 (299, 436)	22% (13, 34)	3,73 (2,74; 5,06)	100% (94, 100)	350 (265, 463)
C	N = 96	N = 96	N = 94	N = 94	N = 64	N = 64	N = 60	N = 60
	32% (23, 43)	6,5 (4,75; 8,9)	100% (96, 100)	498 (406, 610)	56% (43, 69)	12 (7,72; 19)	100% (94, 100)	712 (490, 1036)
W-135	N = 96	N = 96	N = 95	N = 95	N = 64	N = 64	N = 60	N = 60
	74% (64, 82)	19 (14, 25)	100% (96, 100)	1534 (1255, 1873)	80% (68, 89)	26 (18, 38)	100% (94, 100)	1556 (1083, 2237)
Y	N = 96	N = 96	N = 94	N = 94	N = 64	N = 64	N = 59	N = 59
	48% (38, 58)	8,13 (6,11; 11)	100% (96, 100)	1693 (1360, 2107)	53% (40, 66)	10 (6,51; 16)	100% (94, 100)	1442 (1050, 1979)

Immunogeniciteit bij personen vanaf 11 jaar

Bij het centrale onderzoek (V59P13) kregen adolescenten en volwassenen ofwel een dosis Menveo (N = 2649) of het comparatorvaccin ACWY-D (N = 875) toegediend. De sera werden zowel voor de vaccinatie als één maand na de vaccinatie verkregen.

In een ander onderzoek (V59P6) dat uitgevoerd werd bij 524 adolescenten, werd de immunogeniciteit van Menveo vergeleken met die van ACWY-PS.

Immunogeniciteit bij adolescenten

In het centrale onderzoek V59P13 werd de immunogeniciteit van één enkele dosis Menveo in de leeftijdsgroep van 11 tot 18 jaar een maand na vaccinatie vergeleken met ACWY-D. De immunogeniciteitsresultaten een maand na toediening van Menveo zijn hieronder samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Serumbactericide antilichaamresponses een maand na toediening van Menveo bij personen in de leeftijdsgroep van 11-18 jaar

Serogroep	N	GMT (95% BI)	hSBA ≥ 1:8 (95% BI)
A	1075	29 (24, 35)	75% (73, 78)
C	1396	50 (39, 65)	85% (83, 87)
W-135	1024	87 (74, 102)	96% (95, 97)
Y	1036	51 (42, 61)	88% (85, 90)

In de leeftijdsgroep van de personen van 11-18 jaar die seronegatief waren bij de baseline (hSBA < 1:4), was het aantal dat een hSBA bereikte ≥ 1:8 na een dosis Menveo als volgt: serogroep A 75% (780/1039); serogroep C 80% (735/923); serogroep W-135 94% (570/609); serogroep Y 81% (510/630).

In het "*non-inferiority trial*", V59P6, werd de immunogeniciteit beoordeeld bij adolescenten tussen 11-17 jaar die gerandomiseerd ofwel Menveo of ACWY-PS toegediend kregen. Menveo bleek niet inferieur te zijn aan het ACWY-PS vaccin voor alle vier de serogroepen (A, C, W-135 and Y) op basis van de seroreSpons, het percentage dat hSBA ≥ 1:8 bereikte en GMT's.

Tabel 6: Immunogeniciteit van een dosis Menveo of ACWY-PS bij adolescenten, gemeten een maand na de vaccinatie

Serogroep	hSBA ≥ 1:8 (95% BI)		hSBA GMT's (95% BI)	
	Menveo	**ACWY-PS**	**Menveo**	**ACWY-PS**
A	N = 140	N = 149	N = 140	N = 149
	81% (74, 87)	41% (33, 49)	33 (25, 44)	7,31 (5,64; 9,47)
C	N = 140	N = 147	N = 140	N = 147
	84% (77, 90)	61% (53, 69)	59 (39, 89)	28 (19, 41)
W-135	N = 138	N = 141	N = 138	N = 141
	91% (84, 95)	84% (77, 89)	48 (37, 62)	28 (22, 36)
Y	N = 139	N = 147	N = 139	N = 147
	95% (90, 98)	82% (75, 88)	92 (68, 124)	35 (27, 47)

Een jaar na vaccinatie werd bij dezelfde personen gevaccineerd met Menveo, in vergelijking met ACWY-PS, een hoger aantal hSBA ≥ 1:8 gevonden voor de serogroepen C, W-135 en Y, en vergelijkbare niveaus voor serogroep A. Er werden soortgelijke resultaten verkregen bij vergelijking met hSBA GMT's.

Persistentie van immuunrespons en boosterrespons bij adolescenten

In onderzoek V59P13E1 werd 21 maanden, 3 jaar en 5 jaar na de primaire vaccinatie de persistentie van de immuunrespons tegen serogroep A, C, W-135 en Y bepaald bij personen die ten tijde van de vaccinatie 11 tot 18 jaar oud waren. Het percentage personen in de Menveo-groep met hSBA ≥ 1:8 bleef van 21 maanden tot 5 jaar na de vaccinatie constant tegen serogroep C, W-135 en Y en daalde na verloop van tijd licht tegen serogroep A (tabel 7). Vijf jaar na de primaire vaccinatie was er in de Menveo-groep sprake van significant hogere percentages personen met hSBA ≥ 1:8 dan bij de niet eerder gevaccineerde controlepersonen tegen alle vier serogroepen.

Tabel 7: Persistentie van de immuunrespons circa 21 maanden, 3 jaar en 5 jaar na vaccinatie met Menveo (personen waren ten tijde van de vaccinatie 11 tot 18 jaar oud)

Serogroep	Tijdstip	Percentage personen met hSBA ≥ 1:8	hSBA GMT's
		Menveo	Menveo
A		N = 100	N = 100
	21 maanden	45 (35, 55)	6,57 (4,77-9,05)
	3 jaar	38 (28, 48)	5,63 (3,97-7,99)
	5 jaar	35 (26, 45)	4,43 (3,13-6,26)
C		N = 100	N = 100
	21 maanden	61 (51, 71)	11 (8,12-15)
	3 jaar	68 (58, 77)	16 (11-25)
	5 jaar	64 (54, 73)	14 (8,83-24)
W-135		N = 99	N = 99
	21 maanden	86 (77, 92)	18 (14-25)
	3 jaar	85 (76, 91)	31 (21-46)
	5 jaar	85 (76, 91)	32 (21-47)
Y		N = 100	N = 100
	21 maanden	71 (61, 80)	14 (10-19)
	3 jaar	69 (59, 78)	14 (9,68-20)
	5 jaar	67 (57, 76)	13 (8,8-20)

Drie jaar na de primaire vaccinatie met Menveo of ACWY-D werd een boosterdosis Menveo toegediend. Beide groepen vertoonden een maand na de vaccinatie een sterke respons op de boosterdosis Menveo (100% van de personen had hSBA ≥ 1:8, ongeacht serogroep). Deze respons hield grotendeels aan in de twee jaar na de boosterdosis voor serogroep C, W-135 en Y (87 tot 100% patiënten met hSBA ≥ 1:8, ongeacht serogroep). Het percentage patiënten met hSBA ≥ 1:8 tegen serogroep A vertoonde een lichte daling, maar was nog altijd hoog (77 tot 79%). Na verloop van tijd daalden de GMT's, zoals verwacht, maar ze bleven 2 tot 8 maal zo hoog als de waarden vóór de booster (tabel 9).

In onderzoek V59P6E1 was een jaar na de vaccinatie het percentage ontvangers van Menveo met hSBA ≥ 1:8 nog steeds significant hoger dan het percentage ontvangers van ACWY-PS voor serogroep C, W-135 en Y. Voor serogroep A waren de percentages in beide onderzoeksgroepen gelijk. De hSBA GMT's voor serogroep W-135 en Y waren hoger bij ontvangers van Menveo. In de vijf jaar na de vaccinatie bleef het percentage ontvangers van Menveo met hSBA ≥ 1:8 significant hoger dan het percentage ontvangers van ACWY-PS voor serogroep C en Y. Voor serogroep W-135 en Y werden hogere hSBA GMT's waargenomen (Tabel 8).

Tabel 8: Persistentie van de immuunrespons circa 12 maanden en 5 jaar na vaccinatie met Menveo en ACWY-PS (personen waren ten tijde van de vaccinatie 11 tot 18 jaar oud)

Serogroep	Tijdstip	Percentage personen met hSBA ≥ 1:8			hSBA GMT's		
		Menveo	ACWY-PS	P-waarde Menveo vs ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	P-waarde Menveo vs ACWY-PS
A		N = 50	N = 50		N = 50	N = 50	
	12 maanden	41% (27, 56)	43% (28, 59)	0,73	5,19 (3,34, 8,09)	6,19 (3,96, 9,66)	0,54
	5 jaar	30% (18, 45)	44% (30, 59)	0,15	5,38 (3,29, 8,78)	7,75 (4,83, 12)	0,24
C		N = 50	N = 50		N = 50	N = 50	
	12 maanden	82% (68, 91)	52% (37, 68)	< 0,001	29 (15, 57)	17 (8,55, 33)	0,22
	5 jaar	76% (62, 87)	62% (47, 75)	0,042	21 (12, 37)	20 (12, 35)	0,92
W-135		N = 50	N = 50		N = 50	N = 50	
	12 maanden	92% (80, 98)	52% (37, 68)	< 0,001	41 (26, 64)	10 (6,41, 16)	< 0,001
	5 jaar	72% (58, 84)	56% (41, 70)	0,093	30 (18, 52)	13 (7,65, 22)	0,012
Y		N = 50	N = 50		N = 50	N = 50	
	12 maanden	78% (63, 88)	50% (35, 65)	0,001	34 (20, 57)	9,28 (5,5, 16)	< 0,001
	5 jaar	76% (62, 87)	50% (36, 64)	0,002	30 (18, 49)	8,25 (5,03, 14)	< 0,001

Vijf jaar na de primaire vaccinatie met Menveo of ACWY-PS werd een boosterdosis Menveo toegediend. Zeven dagen na de boosterdosis had 98 tot 100% van de personen die eerder Menveo hadden gekregen, en 73 tot 84% van de personen die eerder ACWY-PS hadden gekregen, hSBA ≥ 1:8 tegen serogroep A, C, W-135 en Y. Een maand na de vaccinatie was het percentage patiënten met hSBA≥1:8 respectievelijk 98-100% en 84-96%.

Op dag 7 en 28 na de boosterdosis werd ook een significante toename van de hSBA GMT's tegen alle vier serogroepen waargenomen (tabel 9).

Tabel 9: Respons op booster: bactericide antilichaamrespons op Menveo-booster, toegediend 3 of 5 jaar na de primaire vaccinatie met Menveo of ACWY-PS bij personen in de leeftijd van 11 tot 17 jaar

Serogroep	Tijdstip	Percentage personen met hSBA ≥ 1:8			hSBA GMT's		
		V59P13E1 (3 jaar na vaccinatie)	V59P6E1 (5 jaar na vaccinatie)		V59P13E1 (3 jaar na vaccinatie)	V59P6E1 (5 jaar na vaccinatie)	
		Menveo	Menveo	ACWY-PS	Menveo	Menveo	ACWY-PS
A		N = 42	N = 49	N = 49	N = 42	N = 49	N = 49
	Vóór booster	21% (10, 37)	29% (17, 43)	43% (29, 58)	2,69 (1,68, 4,31)	5,16 (3,46, 7,7)	7,31 (4,94, 11)
	7 dagen	-	100% (93, 100)	73% (59, 85)	-	1059 (585, 1917)	45 (25, 80)
	28 dagen	100% (92, 100)	98% (89, 100)	94% (83, 99)	326 (215, 494)	819 (514, 1305)	147 (94, 232)
	2 jaar	79% (63, 90)	-	-	22 (12, 41)	-	-
C		N = 42	N = 49	N = 49	N = 42	N = 49	N = 49
	Vóór booster	55% (39, 70)	78% (63, 88)	61% (46, 75)	16 (8,66, 31)	20 (13, 33)	19 (12, 31)
	7 dagen	-	100% (93, 100)	78% (63, 88)	-	1603 (893, 2877)	36 (20, 64)
	28 dagen	100% (92, 100)	100% (93, 100)	84% (70, 93)	597 (352, 1014)	1217 (717, 2066)	51 (30, 86)
	2 jaar	95% (84, 99)	-	-	124 (62, 250)	-	-
W-135		N = 41	N = 49	N = 49	N = 41	N = 49	N = 49
	Vóór booster	88% (74, 96)	73% (59, 85)	55% (40, 69)	37 (21, 65)	29 (17, 49)	12 (7,02, 19)
	7 dagen	-	100% (93, 100)	84% (70, 93)	-	1685 (1042, 2725)	34 (21, 54)
	28 dagen	100% (91, 100)	100% (93, 100)	92% (80, 98)	673 (398, 1137)	1644 (1090, 2481)	47 (32, 71)
	2 jaar	100% (91, 100)	-	-	93 (58, 148)	-	
Y		N = 42	N = 49	N = 49	N = 42	N = 49	N = 49
	Vóór booster	74% (58, 86)	78% (63, 88)	51% (36, 66)	14 (8,15, 26)	28 (18, 45)	7,8 (4,91, 12)
	7 dagen	-	98% (89, 100)	76% (61, 87)	-	2561 (1526, 4298)	21 (13, 35)
	28 dagen	100% (92, 100)	100% (93, 100)	96% (86, 100)	532 (300, 942)	2092 (1340, 3268)	63 (41, 98)
	2 jaar	95% (84, 99)	-	-	55 (30, 101)	-	-

Immunogeniciteit bij volwassenen

Bij het centrale onderzoek naar de immunogeniciteit, V59P13, werden de immuunresponses tegen Menveo beoordeeld bij volwassen in de leeftijdsgroep van 19 tot 55 jaar. De resultaten staan in tabel 10. In de leeftijdsgroep van de personen van 19-55 jaar oud die seronegatief waren bij de baseline, was het aantal personen dat een hSBA bereikte ≥ 1:8 na een dosis Menveo als volgt: serogroep A 67% (582/875); serogroep C 71% (401/563); serogroep W-135 82% (131/160); serogroep Y 66% (173/263).

Tabel 10: Serumbactericide antilichaamresponses na toediening van Menveo een maand na vaccinatie bij personen in de leeftijdsgroep van 19-55 jaar

Serogroep	N	GMT (95% BI)	hSBA ≥ 1:8 (95% BI)
A	963	31 (27, 36)	69% (66, 72)
C	902	50 (43, 59)	80% (77, 83)
W-135	484	111 (93, 132)	94% (91, 96)
Y	503	44 (37, 52)	79% (76, 83)

De aanvang van de immuunrespons na de primaire vaccinatie met Menveo bij gezonde personen in de leeftijd van 18 tot 22 jaar werd bepaald in onderzoek V59P6E1. Zeven dagen na de boosterdosis had 64% van de personen hSBA ≥1:8 tegen serogroep A en had 88-90% van de personen bactericide antilichamen tegen serogroep C, W-135 en Y. Een maand na de vaccinatie had 92-98% van de personen hSBA ≥ 1:8 tegen serogroep A, C, W-135 en Y. Ook werd een sterke immuunrespons, gemeten naar hSBA GMT's tegen alle serogroepen, waargenomen op dag 7 (GMT's 34-70) en dag 28 (GMT's 79-127) na een vaccinatie met één dosis.

Immunogeniciteit bij oudere volwassenen *(56-65 jaar)*

De immunogeniciteit van Menveo versus ACWY-PS werd geëvalueerd bij personen in de leeftijdsgroep van 56-65 jaar, in onderzoek V59P17. Het percentage personen met hSBA ≥ 1:8 was niet lager dan bij ACWY-PS voor alle vier de serogroepen en was statistisch significant verhoogd voor serogroepen A en Y (tabel 11).

Tabel 11: Immunogeniciteit van een dosis Menveo of ACWY-PS bij volwassenen in de leeftijdsgroep van 56-65 jaar, gemeten een maand na de vaccinatie

Serogroep	Menveo hSBA ≥ 1:8 (95% BI)	ACWY-PS hSBA ≥ 1:8 (95% BI)
A	N = 83	N = 41
	87% (78, 93)	63% (47, 78)
C	N = 84	N = 41
	90% (82, 96)	83% (68, 93)
W-135	N = 82	N = 39
	94% (86, 98)	95% (83, 99)
Y	N = 84	N = 41
	88% (79, 94)	68% (52, 82)

Beschikbare gegevens voor kinderen van 2 tot 23 maanden

De immunogeniciteit van Menveo bij kinderen van 2 tot 23 maanden werd in diverse onderzoeken geëvalueerd. Hoewel een hoog percentage personen hSBA-titers hoger dan 1:8 na een serie van 4 Menveo-doses bereikte, met lagere percentages in onderzoeken met 2 doses en met 1 dosis, is Menveo in slechts één kernonderzoek vergeleken met een ander meningokokkenvaccin. In dat onderzoek is geen respons aangetoond die ten minste gelijk was aan een monovalent geconjugeerd serotype C-vaccin (na één dosis op de leeftijd van 12 maanden). Met de huidige beschikbare gegevens kan de werkzaamheid van Menveo bij kinderen jonger dan 2 jaar niet worden vastgesteld. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij proefdieren werden geen bijwerkingen vastgesteld bij gevaccineerde moederkonijnen of bij hun jongen tot 29 dagen na de geboorte.
Er werd geen invloed vastgesteld op de vruchtbaarheid bij vrouwelijke konijnen die Menveo toegediend kregen vóór de paring en tijdens de dracht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Sucrose
Kaliumdiwaterstoffosfaat

Oplossing

Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Na reconstitutie moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter chemische en fysische stabiliteit gedurende 8 uur na reconstitutie aangetoond bij een temperatuur onder 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de flacons in het doosje ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in flacon (Type I glas) met een stop (butylrubber met een fluoropolymeer gecoat oppervlak) en een oplossing in een flacon (type I glas) met een stop (butylrubber).

Verpakking met één dosis (2 flacons), vijf doses (10 flacons) of tien doses (20 flacons).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Menveo moet worden bereid vóór toediening door reconstitutie van het poeder (in flacon) met een oplossing (in flacon).

De inhoud van de twee verschillende flacons (MenA poeder en MenCWY oplossing) dient gemengd te worden voorafgaand aan de vaccinatie; dit levert één dosis van 0,5 ml.

De componenten van het vaccin moeten visueel worden geïnspecteerd vóór en na de reconstitutie.

Gebruik een injectiespuit en een geschikte naald (21G, 40 mm lengte of 21G, 1 ½ inch lengte) en trek de volledige inhoud van de flacon met de oplossing op en injecteer deze in de flacon met poeder om de MenA conjugaatcomponent te reconstitueren.

Draai de injectieflacon om en schud krachtig. Trek vervolgens 0,5 ml van het opgeloste product op. Het is normaal dat een kleine hoeveelheid vloeistof in de flacon achterblijft na het optrekken van de dosis.

Na reconstitutie is het vaccin een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van eventuele zichtbare deeltjes. Het gereconstitueerde vaccin mag niet worden gebruikt als u eventuele deeltjes opmerkt of als het vaccin afwijkt van de hierboven vermelde beschrijving.

Vervang de naald vóór de injectie door een naald die geschikt is voor de toediening. Zorg ervoor dat er geen luchtbellen in de injectiespuit aanwezig zijn vóór u het vaccin injecteert.

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

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

GSK Vaccines S.r.l.
Via Fiorentina 1
53100 Siena, Italië

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/614/002
EU/1/10/614/003
EU/1/10/614/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2010
Datum van laatste verlenging: 4 december 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/09/2025

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