

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MenQuadfi süstelahus
Meningokoki serogruppide A, C, W ja Y konjugaatvaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

<i>Neisseria meningitidis</i> 'e serogrupp A polüsahhariidi ¹	10 mikrogrammi
<i>Neisseria meningitidis</i> 'e serogrupp C polüsahhariidi ¹	10 mikrogrammi
<i>Neisseria meningitidis</i> 'e serogrupp Y polüsahhariidi ¹	10 mikrogrammi
<i>Neisseria meningitidis</i> 'e serogrupp W polüsahhariidi ¹	10 mikrogrammi

¹Konjugeeritud teetanuse toksoidi kandjavalguga 55 mikrogrammi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.
Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

MenQuadfi on näidustatud *Neisseria meningitidis*'e serogruppide A, C, W ja Y poolt põhjustatud invasiivse meningokokilise haiguse vastaseks aktiivseks immuniseerimiseks alates 12 kuu vanusest.

Vaktsiini kasutamine peab olema kooskõlas kehtivate ametlike soovitusetega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Esmane vaktsineerimine:

- Isikud alates 12 kuu vanusest: üks üksikannus (0,5 ml).

Revaktsineerimine:

- MenQuadfi 0,5 ml üksikannuse võib manustada kordusannusena isikutele, kes on eelnevalt saanud samu serogruppe sisaldavat meningokokivaktsiini (vt lõik 5.1).
- Olemasolevad andmed näitavad antikehade pikaajalist püsimist pärast MenQuadfi'ga vaktsineerimist kuni 7 aastat pärast vaktsineerimist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).
- Puuduvad andmed MenQuadfi kordusannuse vajaduse või manustamisaja kohta (vt lõik 5.1).

Muu vanuserühma lapsed

MenQuadfi ohutus ja immunogeensus alla 12 kuu vanustel lastel ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Ainult intramuskulaarseks süstimiseks, eelistatavalt deltalihase või reie anterolateraalsetesse piirkonda sõltuvalt vaksineeritava vanusest ja lihasmassist.

Vaktsiini käsitlemise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes või pärast selle vaktsiini või samu koostisosi sisaldava vaktsiini eelnevat manustamist.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

MenQuadfi'd ei tohi manustada nahaalusi, veresoonde või nahasiseselt.

Hea kliiniline tava on enne vaksineerimist üle vaadata vaksineeritava haiguslugu (eriti eelnevate vaksineerimiste ja kõrvaltoimete võimaliku esinemise suhtes) ning läbi viia patsiendi kliiniline uurimine.

Ülitundlikkus

Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide puhul, peab sobiv ravi ja jälgimine olema alati kättesaadav juhuks, kui vaktsiini manustamise järgselt tekib anafülaktiline reaktsioon.

Kaasuv haigus

Vaksineerimine tuleb edasi lükata isikutel, kellel esineb äge palavikuga kulgev haigus. Kerge infektsiooni (näiteks külmetushaiguse) esinemine ei tohiks vaksineerimist edasi lükata.

Sünkoop

Pärast või isegi enne ükskõik millist vaksineerimist võib tekkida sünkoop (minestamine) või muud ärevusega seotud ilmingud psühhogeense reaktsiooni tõttu nõelatorkele. Oluline on rakendada protseduure minestamisest tingitud kukkumise või vigastuste vältimiseks.

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

MenQuadfi'd tuleb ettevaatusega manustada trombotsütopeenia või ükskõik millise hüübimishäirega isikutele, kellele on lihasesisesed süstid vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu kaalub selgelt üles manustamisega seotud ohud.

Kaitse

MenQuadfi annab kaitse ainult *Neisseria meningitidis*'e serogruppide A, C, W ja Y vastu. Vaktsiin ei kaitse *Neisseria meningitidis*'e teiste serogruppide eest.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi ka MenQuadfi'ga vaksineerimine tagada kaitset kõigile vaksineeritutele.

MenQuadfi ja teiste neljavalentsete meningokokivaktsiinide puhul on teatatud A-serogrupi vastaste seerumi bakteriitsiidsete antikehade tiitri vähenemisest, kasutades analüüsimisel (hSBA) inimese komplementi. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada. Kui aga isikul on eeldatavasti eriline risk kokkupuuteks A-serogrupiga ja on saanud MenQuadfi annuse rohkem kui ligikaudu aasta tagasi, võib kaaluda tõhustusannuse manustamist.

A-serogrupi vastaseid madalamaid hSBA geomeetrilisi keskmisi tiitreid (GMTd) on täheldatud pärast MenQuadfi üksikannuse manustamist väikelastele, kes said imikueas eelnevalt C-serogrupi vastast meningokoki konjugaatvaktsiini (MenC-CRM). Sellele vaatamata olid seroprotektsiooni määrad

ravirühmade vahel võrreldavad (vt lõik 5.1). Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada. Seda aspekti peaks kaaluma esimesel eluaastal MenC-CRM vaktsiini saanud isikute puhul, kellel on suur risk MenA infektsiooni tekkeks.

Immuunpuudulikkus

Immunosupressiivset ravi saavatel või immuunpuudulikkusega patsientidel ei pruugita saavutada küllaldast immuunvastust (vt lõik 4.5). Päriliku komplemendi puudulikkusega (nt C5 või C3 puudulikkus) isikutel ja terminaalse komplemendi aktiveerumist pärssivat ravi (nt ekulizumab) saavatel isikutel on suurenenud *Neisseria meningitidis*'e serogruppide A, C, W ja Y põhjustatud invasiivse haiguse tekkerisk ka juhul, kui neil tekivad antikehad pärast vaktsineerimist MenQuadfi'ga. Immuunkomprimeeritud patsientide kohta andmed puuduvad.

Teetanuse vastane immuniseerimine

Vaktsineerimine MenQuadfi'ga ei asenda tavapäraselt teetanuse vastast immuniseerimist. MenQuadfi manustamine koos teetanuse toksoidi sisaldava vaktsiiniga ei vähenda teetanuse toksoidi suhtes tekkivat immuunvastust ega mõjuta ohutust.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kasutamine koos teiste vaktsiinidega

Samaaegse manustamise korral tuleb kasutada süstekohti erinevatel jäsemetel ja eraldi süstlaid.

12...23 kuu vanustel võib MenQuadfi'd manustada koos leetrite-mumpsipunetiste vaktsiini (MMR) + tuulerõugete vaktsiiniga (V), kombineeritud difteeria-teetanuse-atsellulaarse läkaköha (DTaP) vaktsiinidega, sealhulgas B-hepatiidi (HBV), inaktiveeritud polioviiruse (IPV) või *Haemophilus influenzae* b-serotüübiga (Hib) kombineeritud DTaP vaktsiinidega, nt DTaP-IPV-HB-Hib (Hib konjugeeritud teetanuse toksoidiga) vaktsiiniga ja 13-valentse pneumokoki konjugeeritud polüsahhariidvaktsiiniga (PCV-13).

10...17-aastastele võib MenQuadfi'd manustada koos difteeria, teetanuse, läkaköha (atsellulaarne komponent) vaktsiini (adsorbeeritud, vähendatud antigeeni(de) sisaldus) (Tdap) ja inimese papilloomiviiruse vaktsiiniga (rekombinantne, adsorbeeritud) (HPV). Meningokoki B-serogrupi vaktsiini samaaegne manustamine ei mõjutanud immuunvastust MenQuadfi suhtes.

MenQuadfi'd võib manustada samaaegselt PCV-13-ga. Koosmanustamisel on 30 päeva pärast manustamist täheldatud A-serogrupi vastaseid madalamaid hSBA GMTsid. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna peaks 12...23 kuu vanuste laste puhul, kellel on suur risk A-serogrupi haiguse tekkeks, kaaluma MenQuadfi ja PCV-13 vaktsiinide eraldi manustamist.

Varem meningokokivaktsiini mittesaanud 10...17-aastastel lastel tekkis samaväärne immuunvastus PT ning väiksem aktiivsus FHA, PRN-i ja FIM-i suhtes, kui Tdap vaktsiini manustati koos MenQuadfi ja HPV-ga, võrreldes ainult HPV vaktsiini samaaegse manustamisega. Läkaköha antigeeni suhtes tekkinud immuunvastuse, mida täheldati ka olemasolevate neljavalentsete meningokoki konjugaatvaktsiinide puhul, kliiniline tähendus on teadmata.

Samaaegselt manustatavad vaktsiinid tuleb alati süstida erinevatesse süstekohtadesse ja eelistatavalt vastaskehapoolle.

MenQuadfi manustamist koos teiste (eespool mitteloetletud) vaktsiinidega ei ole uuritud.

Kasutamine koos süsteemsete immunosupressantidega

Immunosupressiivset ravi saavatel ei pruugita saavutada küllaldast immuunvastust (vt ka lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

MenQuadfi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). MenQuadfi'd tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimalikud riskid, sealhulgas riskid lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas MenQuadfi eritub inimese rinnapiima. MenQuadfi'd tohib imetamise ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu kaalub üles võimalikud riskid.

Fertiilsus

Arengu- ja reproduktsioonitoksilisuse uuring viidi läbi emaste küülikutega. Puudus toime paaritumisvõimele või emaslooma fertiilsusele. Isaste loomade fertiilsuse hindamiseks ei ole uuringut läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MenQuadfi ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõned lõigus 4.8 „Kõrvaltoimed“ nimetatud toimed võivad siiski ajutiselt mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

MenQuadfi üksikannuse ohutust isikutel alates 12 kuu vanusest on hinnatud seitsmes olulises randomiseeritud aktiivkontrolliga mitmekeskuselises uuringus. Nendes uuringutes said 6308 isikut kas MenQuadfi esmase annuse (N=5906) või kordusannuse (N=402) ning nad kaasati ohutusanalüüsidesse. See hõlmas 1389 väikelast vanuses 12...23 kuud, 498 last vanuses 2...9 aastat, 2289 noorukit vanuses 10...17 aastat, 1684 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, 199 vanemat täiskasvanut vanuses 56...64 aastat ja 249 eakat alates 65 aasta vanusest. Nendest 392 noorukit said MenQuadfi'd koos Tdap ja HPV-ga ning 589 väikelast said MenQuadfi'd koos MMR+V (N=189), DTaP-IPV-HB-Hib (N=200) või PCV-13-ga (N=200).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati 7 päeva jooksul pärast ainult MenQuadfi üksikannusega vaktsineerimist 12...23 kuu vanustel väikelastel, olid ärrituvus (36,7%) ja süstekoha hellus (30,6%), ning alates 2. eluaastast süstekoha valu (38,7%) ja lihasevalu (30,5%). Need kõrvaltoimed olid enamasti kerged või mõõduka raskusega.

Kõrvaltoimete esinemissagedused pärast MenQuadfi kordusannuse manustamist vähemalt 15-aastastele noorukitele ja täiskasvanutele olid võrreldavad pärast MenQuadfi esmast annust noorukitel ja täiskasvanutel täheldatuga.

Väikelastel olid kõrvaltoimete esinemissagedused 7 päeva jooksul pärast vaktsineerimist võrreldavad MMR+V samaaegsel manustamisel koos MenQuadfi'ga või ilma ning DTaP-IPV-HB-Hib manustamisel koos MenQuadfi'ga või ilma. Üldiselt oli kõrvaltoimete esinemissagedus suurem väikelastel, kes said MenQuadfi'ga samaaegselt PCV-13 (36,5%), kui ainult PCV-13 saanud väikelastel (17,2%).

Ühes täiendavas kliinilises uuringus manustati 13...26-aastastele noorukitele ja täiskasvanutele, kes olid eelnevalt 3...6 aastat tagasi vaktsineeritud MenQuadfi'ga, MenQuadfi't koos meningokoki B-serogrupi (MenB) vaktsiiniga (Trumenba (N=93) või Bexsero (N=92)). Süsteemsete reaktsioonide esinemissagedus ja intensiivsus 7 päeva jooksul pärast vaktsineerimist oli MenQuadfi manustamisel samaaegselt MenB vaktsiiniga suurem kui ainult MenQuadfi manustamisel. Kõige sagedamini esinev süsteemne reaktsioon oli kerge müalgia, mida esines sagedamini noorukitel ja täiskasvanutel, kes said samaaegselt MenQuadfi't ja MenB vaktsiini (Trumenba, 65,2%; Bexsero, 63%), võrreldes nendega, kes said ainult MenQuadfi't (32,8%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool loetletud kõrvaltoimeid on täheldatud kliinilistes uuringutes, kus MenQuadfi[®] d manustati üksinda uuritavatele alates 2 aasta vanusest. 12...23 kuu vanustel väikelastel täheldatud ohutusprofiil on toodud laste lõigus.

Kõrvaltoimed on loetletud järgmiste esinemissageduse kategooriate järgi:

väga sage ($\geq 1/10$);

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);

harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Tabelkokkuvõte kõrvaltoimetest, mida täheldati kliinilistes uuringutes pärast MenQuadfi manustamist isikutele alates 2 aasta vanusest

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Lümfadenopaatia
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Oksendamine, iiveldus
	Harv	Kõhulahtisus, kõhuvalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Harv	Urtikaaria, sügelus, lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihasevalu
	Harv	Jäsemevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Halb enesetunne
		Süstekoha valu
	Sage	Palavik
		Süstekoha turse, punetus
	Aeg-ajalt	Väsimus
		Sügelus, kuumatunne, verevalu, lööve süstekohas
Harv	Külmavärinad, aksillaarne valu	
	Süstekoha induratsioon	

Lapsed

MenQuadfi ohutusprofiil lastel ja noorukitel vanuses 2...17 aastat oli üldiselt võrreldav täiskasvanutel täheldatuga. Punetusest ja tursest MenQuadfi süstekohas teatati sagedamini lastel vanuses 2...9 aastat (väga sage) kui vanemates vanuserühmades.

Väikelastel vanuses 12...23 kuud teatati süstekoha punetusest ja tursest (väga sage) MenQuadfi süstekohas, oksendamisest (sage) ja kõhulahtisusest (sage) sagedamini kui vanemates vanuserühmades. Allpool tabelis 2 loetletud kõrvaltoimetest on teatatud väga sageli või sageli pärast kliinilistes uuringutes MenQuadfi manustamist väikelastele:

Tabel 2. Tabelkokkuvõte kõrvaltoimetest, mida täheldati kliinilistes uuringutes pärast MenQuadfi manustamist 12...23 kuu vanustele isikutele

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu kaotus
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Ärrituvus
	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Unisus
Seedetrakti häired	Sage	Oksendamine, kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Urtikaaria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Ebanormaalne nutt
		Süstekoha hellus/valu, punetus, turse
	Sage	Palavik
Aeg-ajalt	Sügelus, induratsioon, verevalu, lööve süstekohas	

Vanemaealiste populatsioon

Üldiselt täheldati vanematel (vanuses ≥ 56 aastat) ja noorematel täiskasvanutel (vanuses 18...55 aastat) 7 päeva jooksul pärast MenQuadfi üksikannusega vaksineerimist ühesuguseid süstekoha ja süsteemseid kõrvaltoimeid, kuid väiksema esinemissagedusega; erandiks oli süstekoha sügelus, mida esines sagedamini (sage) vanematel täiskasvanutel. Need kõrvaltoimed olid enamasti kerged või mööduka raskusega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

MenQuadfi üleannustamine on ebatõenäoline, sest see on saadaval ühte annust sisaldava viaalina. Üleannustamise korral on soovitatav elutähtsate funktsioonide jälgimine ja võimalik sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: meningokokivaktsiinid

ATC-kood: J07AH08

Toimemehhanism

Meningokoki kapsli vastased antikehad kaitsevad meningokokkhaiguse vastu komplemendi poolt vahendatud bakteritsiidse aktiivsuse kaudu.

MenQuadfi indutseerib bakteritsiidsete antikehade tootmist *Neisseria meningitidis*'e serogruppide A, C, W ja Y kapsli polüsahhariidide vastu.

Immunogeensus

Kuues olulises uuringus ja ühes täiendavas uuringus väikelastel (vanuses 12... 23 kuud) on hinnatud väikelaste (vanuses 12...23 kuud), laste ja noorukite (vanuses 2...17 aastat), täiskasvanute (vanuses 18...55 aastat) ning vanemate täiskasvanute (56-aastased ja vanemad) esmaseks vaksineerimiseks kasutatud MenQuadfi üksikannuse immunogeensusust. Revaksineerimiseks kasutatud MenQuadfi üksikannuse immunogeensusust (15...55-aastastel isikutel) on hinnatud ühes olulises uuringus. Lisaks hinnati antikehade püsivust pärast esmast vaksineerimist ja revaksineerimisejärgset immunogeensusust kolmes uuringus lastel (vanuses 4...5 aastat), noorukitel ja täiskasvanutel (vanuses 13...26 aastat) ning vanematel täiskasvanutel (≥ 59 -aastased).

Esmaste immunogeensusanalüüside läbiviimisel mõõdeti seerumi bakteritsiidset aktiivsust (SBA), kasutades eksogeense komplemendi (hSBA) allikana inimseerumit. Küüliku komplemendi (rSBA) andmed on saadud alamkogumite kohta kõigis vanuserühmades ja muutused on üldjuhul sarnased inimese komplemendi (hSBA) andmete puhul täheldatuga. Lisaks hinnati uuringus MEQ00065 [NCT03890367] kõigil isikutel esmast immunogeensusust C-serogrupile hSBA ja rSBA abil.

Kliinilised andmed antikehade püsivuse kohta ≥ 3 aastat pärast esmast vaksineerimist MenQuadfi'ga on saadaval lastel (4...5-aastased), noorukite ja täiskasvanute (13...26-aastased) ning vanemate täiskasvanute (≥ 59 -aastased) kohta. Samuti on olemas kliinilised andmed nende isikute MenQuadfi'ga revaksineerimise kohta.

Immunogeensus väikelastel vanuses 12...23 kuud

Immunogeensus 12...23 kuu vanustel uuritavatel on hinnatud kolmes kliinilises uuringus (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371] ja MEQ00065 [NCT03890367]).

MET51 viidi läbi isikutel, kes ei olnud kas meningokokivaktsiini saanud või kellele oli esimesel eluaastal tehtud esmane vaktsineerimine monovalentse meningokoki C-serogrupi konjugaatvaktsiiniga (vt tabel 3)

Tabel 3. MenQuadfi ja MenACWY-TT suhtes tekkinud bakteritsiidsete antikehavastuste võrdlus 30 päeva pärast ainult meningokokivaktsiini mittesaanud isikute või kombineeritud (vaktsiini mittesaanud + MenC-ga vaktsineeritud) isikute (vanuses 12...23 kuud) vaktsineerimist (uuring MET51*)

Tulemusnäitaja serogrupi järgi	MenQuadfi (95% CI) Eelnevalt vaktsiini mittesaanud	MenACWY-TT (95% CI) Eelnevalt vaktsiini mittesaanud	MenQuadfi (95% CI) Kombineeritud (vaktsiini mittesaanud + MenC-ga vaktsineeritud)	MenACWY-TT (95% CI) Kombineeritud (vaktsiini mittesaanud + MenC-ga vaktsineeritud)
A	N=293	N=295	N=490	N=393...394
% ≥1:8 (seroprotektsioon)**	90,8 (86,9; 93,8)	89,5 (85,4; 92,7)	90,4 (87,4; 92,9)	91,6 (88,4; 94,2)
% serovastus	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 (seroprotektsioon)**	99,3 (97,6; 99,9)	81,4 (76,4; 85,6)	99,2 (97,9; 99,8)	85,5 (81,7; 88,9)
% serovastus	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 (seroprotektsioon)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84,0 (80,0; 87,5)
% serovastus	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 (seroprotektsioon)**	93,2 (89,7; 95,8)	91,6 (87,8; 94,5)	94,3 (91,8; 96,2)	91,6 (88,5; 94,2)
% serovastus	81,9 (77,0; 86,1)	79,1 (74,0; 83,5)	84,8 (81,3; 87,9)	78,9 (74,6; 82,9)
hSBA GMT	38,0 (33,0; 43,9)	32,2 (28,0; 37,0)	41,7 (37,5; 46,5)	31,9 (28,4; 36,0)

* Kliinilise uuringu identifikaator NCT02955797

N: uuritavate arv kehtivate seroloogiliste tulemustega protokollijärgses analüüsikogumis. Osalejate arv varieerub sõltuvalt ajahetkest ja serogrupist.

Täpsel binoommeetodil arvatud üksiku proportsiooni 95% CI.

** Mittehalmuse kriteerium saavutatud

Immuunvastus esimesel eluaastal eelnevalt MenC konjugaatvaktsiinidega vaktsineeritud isikutel
Enamikul monovalentse meningokoki C-serogrupi konjugaatvaktsiiniga vaktsineeritud väikelastel (vanuses 12 kuni 23 kuud) uuringu MET51 (NCT02955797) MenQuadfi rühmas (N=198) (≥ 86,7%) ja MenACWY-TT rühmas (N=99) (≥ 85,7%) oli 30 päeva pärast vaktsineerimist hSBA tiiter ≥ 1:8.

Need väikelapsed said imikueas MenC-TT või MenC-CRM vaktsiini. Vaktsineerimisjärgsed seroprotektsiooni määrad olid MenC-TT ja MenC-CRM vahel võrreldavad kõigi serogruppide puhul sõltumata esmasest vaktsineerimisest.

Esmase vaktsinatsioonina MenC-CRM-i saanud isikutel olid A-serograpi GMTd madalamad MenQuadfi rühmas (n=49) kui MenACWY-TT rühmas (n=25) [12,0 (8,23; 17,5) vs. 42,2 (25,9; 68,8)]. Pärast MenQuadfi manustamist olid seroprotektsiooni määrad (hSBA tiitrid $\geq 1:8$) varem MenC-CRM-iga vaktsineeritud isikutel madalamad, kuid siiski võrreldavad serogruppide A ja W puhul võrreldes vastavate väärtustega MenACWY-TT rühmas [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)]. Y-serograpi puhul olid määrad kõrgemad, kuid siiski võrreldavad MenACWY-TT rühma omadega [95,8% (85,7; 99,5) vs. 80,0% (59,3; 93,2)]. C-serograpi puhul olid määrad võrreldavad mõlemas rühmas [95,7% (85,5; 99,5) vs. 92,0% (74,0; 99,0)]. Nende tulemuste kliiniline tähtsus on teadmata. Seda aspekti peaks kaaluma esimesel eluaastal MenC-CRM vaktsiini saanud isikute puhul, kellel on suur risk MenA infektsiooni tekkeks.

MET57 (NCT03205371) viidi läbi varem meningokokivaktsiini mittesaanud väikelastel vanuses 12...23 kuud, et hinnata MenQuadfi ja lapseea vaktsiinide (MMR+V, DTaP-IPV-HB-Hib või PCV-13) samaaegse manustamise immunogeensust. Üldiselt olid vaktsineerimisjärgsed hSBA seroprotektsiooni määrad MenQuadfi'd saanud isikutel kõrged kõigi serogruppide puhul (vahemikus 88,9% kuni 100%). Serovastuse ja seroprotektsiooni määrad olid A-serograpi puhul võrreldavad MenQuadfi manustamisel koos PCV-13-ga ja üksinda (56,1%, [95% CI 48,9; 63,2] ja 83,7% [95% CI 77,7; 88,6] vs. 71,9% [95% CI 61,8; 80,6] ja 90,6% [95% CI 82,9; 95,6]). A-serograpi hSBA GMTde osas esines erinevusi MenQuadfi manustamisel koos PCV-13-ga (n=196) võrreldes MenQuadfi üksinda manustamisega (n=96) (24,6 [95% CI 20,2; 30,1] ja 49,0 [95% CI 36,8; 65,3]). Nende tulemuste kliiniline tähtsus ei ole teada, kuid selle tähelepanekuga peaks arvestama isikute puhul, kellel on suur risk MenA infektsiooni tekkeks, ning seetõttu manustama MenQuadfi ja PCV-13 vaktsiine eraldi.

Uuring MEQ00065 (NCT03890367) viidi läbi varem meningokokivaktsiini mittesaanud väikelastel vanuses 12...23 kuud, et hinnata immunogeensust C-serograpi suhtes hSBA ja rSBA uuringute alusel pärast MenQuadfi ühe annuse manustamist, võrreldes MenACWY-TT või MenC-TT rühmaga.

Tõestati MenQuadfi paremus võrreldes MenACWY-TT vaktsiiniga meningokoki C-serograpi suhtes hSBA seroprotektsiooni määra ning hSBA ja rSBA GMTde puhul. Mittehalemust näidati meningokoki C-serograpi suhtes rSBA seroprotektsiooni määra puhul.

MenQuadfi paremust näidati ka võrreldes MenC-TT vaktsiiniga meningokoki C-serograpi suhtes rSBA ja hSBA GMTde puhul ning mittehalemust näidati meningokoki C-serograpi suhtes rSBA ja hSBA seroprotektsiooni määrade puhul (vt tabel 4).

Tabel 4. hSBA ja rSBA C-serograpi bakteritsiidsete antikehade võrdlus MenQuadfi, MenACWY-TT ja MenC-TT vaktsiinide kasutamisel 30 päeva pärast varem meningokokivaktsiini mittesaanud 12...23 kuu vanuste isikute vaktsineerimist (uuring MEQ00065*)

Tulemusnäitajad	MenQuadfi (95% CI)	MenACWY- TT (95% CI)	MenC- TT (95% CI)	MenQuadfi (95% CI)	MenACWY- TT (95% CI)	MenC- TT (95% CI)
	hSBA			rSBA		
	N=214	N=211	N=216	N=213	N=210	N=215
% $\geq 1:8$ (seroprotektsioon)	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)
% serovastus	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)

GMTd	515 [§] (450; 591)	31,6 (26,5; 37,6)	227 (198; 260)	2143 [¶] (1870; 2456)	315 (252; 395)	1624 (1425; 1850)
------	--------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------------	-------------------	-------------------------

* Kliinilise uuringu identifikaator NCT03890367

tõendatud MenQuadfi paremus võrreldes MenACWY-TT'ga (hSBA seroprotektsiooni määrad)

§ tõendatud MenQuadfi mittehalmus võrreldes MenC-TT'ga (hSBA seroprotektsiooni määrad)

§ tõendatud MenQuadfi paremus võrreldes MenACWY-TT'ga ja MenC-TT'ga (hSBA GMTd)

¶ tõendatud MenQuadfi mittehalmus võrreldes MenACWY-TT'ga ja MenC-TT'ga (rSBA seroprotektsiooni määrad)

¥ tõendatud MenQuadfi paremus võrreldes MenACWY-TT'ga ja MenC-TT'ga (rSBA GMTd)

N = uuritavate arv kehtivate seroloogiliste tulemustega protokollijärgses analüüsikogumis

Täpsel binoommeetodil arvatud üksiku proportsiooni 95% CI

Immunogeensus lastel vanuses 2...9 aastat

2...9-aastastel uuritavatel hinnati immunogeensusu uuringus MET35 (NCT03077438) (stratifitseeritud vanuste 2...5 ja 6...9 järgi), kus võrreldi MenQuadfi või MenACWY-CRM-i manustamise järgseid serovastuseid.

Üldiselt näidati 2...9-aastastel uuritavatel MenQuadfi manustamisel immuunvastuse mittehalmust hBSA serovastuse põhjal võrreldes MenACWY-CRM-iga kõigi nelja serogrupi puhul.

Tabel 5. MenQuadfi ja MenACWY-CRM-i suhtes tekkinud bakteritsiidsete antikehade võrdlus 30 päeva pärast 2...5-aastaste ja 6...9-aastaste varem meningokokivaktsiini mittesaanud isikute vaktsineerimist (uuring MET35*)

	2...5-aastased		6...9-aastased	
Tulemusnäitaja serogrupi järgi	MenQuadfi (95% CI)	MenACWY-CRM (95% CI)	MenQuadfi (95% CI)	MenACWY-CRM (95% CI)
A	N=227...228	N=221	N=228	N=237
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	84,6 (79,3; 89,1)	76,5 (70,3; 81,9)	88,2 (83,2; 92,0)	81,9 (76,3; 86,5)
% serovastus	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 (seroprotektsioon)	97,4 (94,4; 99,0)	64,6 (57,9; 70,8)	98,3 (95,6; 99,5)	69,5 (63,2; 75,3)
% serovastus	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 (seroprotektsioon)	90,8 (86,3; 94,2)	80,6 (74,8; 85,6)	98,7 (96,2; 99,7)	91,6 (87,3; 94,8)
% serovastus	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 (seroprotektsioon)	97,8 (95,0; 99,3)	86,9 (81,8; 91,1)	99,1 (96,9; 99,9)	94,5 (90,8; 97,0)
% serovastus	88,2 (83,3; 92,1)	77,0 (70,9; 82,4)	94,8 (91,0; 97,3)	81,4 (75,9; 86,2)

Tulemusnäitaja serogrupi järgi	2...5-aastased		6...9-aastased	
	MenQuadfi (95% CI)	MenACWY-CRM (95% CI)	MenQuadfi (95% CI)	MenACWY-CRM (95% CI)
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)

* Kliinilise uuringu identifikaator NCT03077438

N: uuritavate arv kehtivate seroloogiliste tulemustega protokollijärgses analüüsikogumis. Osalejate arv varieerub sõltuvalt ajahetkest ja serogrupist.

Täpsel binoommeetodil arvatud üksiku proportsiooni 95% CI.

Immunogeensus 10...17-aastastel lastel ja noorukitel

10...17-aastastel uuritavatel hinnati immunogeensust kahes uuringus, mis võrdlesid serovastuseid pärast MenQuadfi manustamist võrreldes MenACWY-CRM-i (MET50 [NCT02199691]) või MenACWY-DT-ga (MET43 [NCT02842853]).

MET50 viidi läbi varem meningokokivaktsiini mittesaanud isikutel ja serovastust hinnati kas ainult MenQuadfi, ainult MenACWY-CRM-i, MenQuadfi + Tdap ja HPV või ainult Tdap ja HPV manustamise järgselt.

Tabel 6. MenQuadfi ja MenACWY-CRM-i suhtes tekkinud bakteritsiidsete antikehade võrdlus 30 päeva pärast 10...17-aastaste varem meningokokivaktsiini mittesaanud isikute vaksineerimist (uuring MET50*)

Tulemusnäitaja serogrupi järgi	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-CRM (95% CI)	
A	N=463		N=464	
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	93,5	(90,9; 95,6)	82,8	(79,0; 86,1)
% serovastus**#	75,6	(71,4; 79,4)	66,4	(61,9; 70,7)
hSBA GMT	44,1	(39,2; 49,6)	35,2	(30,3; 41,0)
C	N=462		N=463	
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	98,5	(96,9; 99,4)	76,0	(71,9; 79,8)
% serovastus**#	97,2	(95,2; 98,5)	72,6	(68,3; 76,6)
hSBA GMT	387	(329; 456)	51,4	(41,2; 64,2)
W	N=463		N=464	
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	99,1	(97,8; 99,8)	90,7	(87,7; 93,2)
% serovastus**#	86,2	(82,7; 89,2)	66,6	(62,1; 70,9)
hSBA GMT	86,9	(77,8; 97,0)	36,0	(31,5; 41,0)
Y	N=463		N=464	
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	97,2	(95,2; 98,5)	83,2	(79,5; 86,5)
% serovastus**#	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)

* Kliinilise uuringu identifikaator NCT02199691

N: uuritavate arv kehtivate seroloogiliste tulemustega protokollijärgses analüüsikogumis.

Täpsel binoommeetodil arvatud üksiku proportsiooni 95% CI.

** Vaksineerimisjärgsed hSBA tiitrid ≥ 1:8 uuritavatel, kellel olid vaksineerimiseelsed hSBA tiitrid < 1:8, või hSBA tiitrite vähemalt 4-kordne tõus vaksineerimiseelsest vaksineerimisjärgseni isikutel, kellel olid vaksineerimiseelsed hSBA tiitrid < 1:8.

Mittehalvemuse kriteerium saavutatud.

Uuring MET43 viidi läbi, et hinnata MenQuadfi immunogeensust võrreldes MenACWY-DT-ga lastel, noorukitel ja täiskasvanutel (vanuses 10 kuni 55 aastat).

Tabel 7. MenQuadfi ja MenACWY-DT suhtes tekkinud bakteritsiidsete antikehade võrdlus 30 päeva pärast 10...17-aastaste varem meningokokivaktsiini mittesaanud isikute vaktsineerimist (uuring MET43*)

Tulemusnäitaja serogrupi järgi	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
A	N=1097		N=300	
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	96,2	(94,9; 97,2)	89,0	(84,9; 92,3)
% serovastus**	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 (seroprotektsioon)	98,5	(97,5; 99,1)	74,7	(69,3; 79,5)
% serovastus**	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 (seroprotektsioon)	98,3	(97,3; 99,0)	93,7	(90,3; 96,1)
% serovastus**	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 (seroprotektsioon)	99,1	(98,3; 99,6)	94,3	(91,1; 96,7)
% serovastus**	95,6	(94,2; 96,8)	85,7	(81,2; 89,4)
hSBA GMT	208	(189; 228)	80,3	(65,6; 98,2)

* Kliinilise uuringu identifikaator NCT02842853

N: uuritavate arv kehtivate seroloogiliste tulemustega protokollijärgses analüüsikogumis. Osalejate arv varieerub sõltuvalt ajahetkest ja serogrupist,

Täpsel binoommeetodil arvatud üksiku proportsiooni 95% CI.

** Mittehalvemuse kriteerium saavutatud.

Immunogeensus täiskasvanutel vanuses 18...55 aastat

18...55-aastastel isikutel hinnati immunogeensust uuringus MET43 (NCT02842853), kus MenQuadfi'd võrreldi MenACWY-DT-ga.

Tabel 8. MenQuadfi ja MenACWY-DT suhtes tekkinud bakteritsiidsete antikehade võrdlus 30 päeva pärast 18...55-aastaste varem meningokokivaktsiini mittesaanud isikute vaktsineerimist (uuring MET43*)

Tulemusnäitaja serogrupi järgi	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
A	N=1406...1408		N=293	
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	93,5	(92,1; 94,8)	88,1	(83,8; 91,5)
% serovastus**	73,5	(71,2; 75,8)	53,9	(48,0; 59,7)
hSBA GMT	106	(97,2; 117)	52,3	(42,8; 63,9)
C	N=1406...1408		N=293	
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	93,5	(92,0; 94,7)	77,8	(72,6; 82,4)
% serovastus**	83,4	(81,4; 85,3)	42,3	(36,6; 48,2)
hSBA GMT	234	(210; 261)	37,5	(29,0; 48,5)
W	N=1408...1410		N=293	
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)
% serovastus**	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	

Tulemusnäitaja serogrupi järgi	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
	% ≥1:8 (seroprotektsioon)	98,6	(97,8; 99,1)	81,2
% serovastus**	88,1	(86,3; 89,8)	60,8	(54,9; 66,4)
hSBA GMT	219	(200; 239)	54,6	(42,3; 70,5)

* Kliinilise uuringu identifikaator NCT02842853

N: uuritavate arv kehtivate seroloogiliste tulemustega protokollijärgses analüüsikogumis. Osalejate arv varieerub sõltuvalt ajahetkest ja serogrupist.

Täpsel binoommeetodil arvatud üksiku proportsiooni 95% CI.

** Mittehalvemuse kriteerium saavutatud.

Immunogeensus täiskasvanutel alates 56 aasta vanusest

Täiskasvanutel vanuses ≥ 56 aastat (keskmise vanus 67,1 aastat, vahemik 56,0...97,2 aastat) hinnati immunogeensust uuringus MET49 (NCT02842866), mis võrdles MenQuadfi ja MenACWY polüsahhariidvaktsiini immunogeensust.

Tabel 9. MenQuadfi ja MenACWY polüsahhariidvaktsiini suhtes tekkinud bakteritsiidsete antikehavastuste võrdlus 30 päeva pärast 56-aastaste ja vanemate varem meningokokivaktsiini mittesaanud isikute vaksineerimist (uuring MET49*)

Tulemusnäitaja serogrupi järgi	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY polüsahhariidvaktsiin (95% CI)	
	A	N=433		N=431
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	89,4	(86,1; 92,1)	84,2	(80,4; 87,5)
% serovastus**	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 (seroprotektsioon)	90,1	(86,9; 92,7)	71,0	(66,5; 75,2)
% serovastus**	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 (seroprotektsioon)	77,4	(73,1; 81,2)	63,1	(58,4; 67,7)
% serovastus**	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 (seroprotektsioon)	91,7	(88,7; 94,1)	67,7	(63,1; 72,1)
% serovastus**	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)

* Kliinilise uuringu identifikaator NCT02842866

N: uuritavate arv kehtivate seroloogiliste tulemustega protokollijärgses analüüsikogumis.

Täpsel binoommeetodil arvatud üksiku proportsiooni 95% CI.

** Mittehalvemuse kriteerium saavutatud.

Immuunvastuse ja MenQuadfi'ga revaksineerimise vastuse püsimine

Antikehade püsimummist pärast esmast vaksineerimist ja MenQuadfi kordusannuse immunogeensust hinnati kolmes uuringus lastel (4...5-aastased), noorukitel ja täiskasvanutel (13...26-aastased) ning vanematel täiskasvanutel (≥59-aastased).

Immuunvastuse ja MenQuadfi'ga revaktsineerimise vastuse püsimine 4...5-aastastel lastel

MET62 (NCT03476135) uuringus hinnati esmase annusega tekkinud antikehade püsivust, MenQuadfi'ga revaktsineerimise immunogeensust ja ohutust 4...5-aastastel lastel. Need lapsed olid 3 aastat tagasi II faasi uuringus MET54 eelnevalt vaktsineeritud ühe annuse MenQuadfi'ga või MenACWY-TT'ga, kui nad olid 12...23 kuu vanused. Antikehade püsimist enne MenQuadfi'ga revaktsineerimist ja revaktsineerimise immuunvastust hinnati vastavalt vaktsiinile (MenQuadfi või MenACWY-TT), mida lastele manustati 3 aastat tagasi (vt tabel 10).

Kõikides serogruppides olid hSBA GMT'd kõrgemad 30. päeval (D30) pärast esmast annust MenQuadfi või MenACWY-TT'ga võrreldes revaktsineerimise eelsega (D0). Enne revaktsineerimist olid GMT'd kõrgemad kui enne esmast annust, mis viitab pikaajalisele immuunvastuse püsimisele. Esmalt MenQuadfi'ga vaktsineeritud laste kõikides serogruppides oli pärast revaktsineerimist seroprotektsiooni määr ligikaudu 100%.

Tabel 10. Bakteritsiidse antikehavastuse võrdlus 30 äeva pärast revaktsineerimist ning antikehade püsimine lastel (4...5-aastased), kes olid eelnevalt 3 aastat tagasi vaktsineeritud MenQuadfi või MenACWY-TT'ga MET54* uuringus– (uuring MET62)**

Tulemus- näitaja serogrupi järgi	MenQuadfi'ga revaktsineerimine eelnevalt MenQuadfi't saanutel (95% CI)			MenQuadfi'ga revaktsineerimine eelnevalt MenACWY-TT'd saanutel (95% CI)			MenQuadfi'ga revaktsineerimine eelnevalt MenQuadfi't + MenACWY- TT'd saanutel (95% CI)		
	Püsimine [#] N=42		Revaktsinee rimine ^s N=40	Püsimine [#] N=49		Revaktsinee rimine ^s N=44	Püsimine [#] N=91		Revaktsinee rimine ^s N=84
	D30 -- Pär ast esm ast ann ust	D0 - Enne revaktsine erimist		D30 - Pär ast esm ast ann ust	D0 - Enne revaktsine erimist		D30 - Pär ast esm ast ann ust	D0 - Enne revaktsine erimist	
A									
% ≥1:8 (seroprotek tsioon)	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)
% serovastus	-	-	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 (seroprotek tsioon)	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)
% serovastus	-	-	95,0 (83,1; 99,4)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA GMT	594 (44 5; 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 (seroprotek tsioon)	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)

)))		
% serovastus	-	-	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 (seroprotektsioon)	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)
% serovastus	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	100 (95,7; 100)
hSBA GMT	105 (73,9; 149)	32,5 (24,8; 42,7)	2013 (1451; 2792)	75,8 (54,2; 106)	18,2 (13,8; 24,0)	2806 (2066; 3813)	88,1 (69,3; 112)	23,8 (19,4; 29,1)	2396 (1919; 2991)

* Kliinilise uuringu identifikaator MET54 – NCT03205358. Uuring viidi läbi 12...23 kuu vanustel väikelastel.

** Kliinilise uuringu identifikaator MET62 – NCT03476135

\$ N arvatud kasutades kehtivate seroloogiliste tulemustega protokollijärgset analüüsikogumit; revaktsineerimise annus = D30 MET62.

N arvatud kasutades püsivuse jaoks kehtivate seroloogiliste tulemustega täis-analüüsikogumit; pärast esmast annust = D30 MET54, enne revaktsineerimise annust = D0 MET62.

Vaktsineerimiseelne serovastuse tiiter on <1:8 ja vaktsineerimisjärgne tiiter ≥1:16 või vaktsineerimiseelne tiiter on ≥1:8 ning ≥4-kordne tõus pärast vaktsineerimist.

Täpsel binoommeetodil arvatud üksiku proportsiooni 95% CI.

Immuunvastuse ja MenQuadfi revaktsineerimise vastuse püsimine 13...26-aastastel noorukitel ja täiskasvanutel

MET59 (NCT04084769) hindas MenQuadfi esmase annuse antikehade püsimist, MenQuadfi kordusannuse immunogeensust ja ohutust noorukitel ja täiskasvanutel vanuses 13...26 aastat, kes olid saanud MenQuadfi ühekordse annuse uuringus MET50 või MET43 või MenACWY-CRM'd uuringus MET50 või väljaspool Sanofi Pasteuri uuringuid 3...6 aastat varem. Antikehade püsimist enne MenQuadfi'ga revaktsineerimist ja revaktsineerimise immuunvastust hinnati vastavalt vaktsiinile (MenQuadfi või MenACWY-CRM), mida isikud olid saanud 3...6 aastat varem (vt tabel 11).

Kõikides serogruppides olid hSBA GMT'd kõrgemad 30. päeval (D30) pärast esmast annust, võrreldes revaktsineerimise eeltega (D0) eelnevalt MenQuadfi või MenACWY-CRM'ga vaktsineeritud isikutel. Enne revaktsineerimist olid GMT'd kõrgemad kui enne esmast annust, mis viitab pikaajalisele immuunvastuse püsimisele.

Pärast revaktsineerimist oli MenQuadfi'ga eelravi saanud noorukitel ja täiskasvanutel seroprotektsiooni määr peaaegu 100% kõigis serogruppides.

Tabel 11: Bakteritsiidse antikehavastuse võrdlus 6 ja 30 päeva pärast revaktsineerimist ning antikehade püsimine noorukitel ja täiskasvanutel (13...26-aastased), kes olid eelnevalt 3...6 aastat tagasi vaksineeritud MenQuadfi või MenACWY-CRM'ga MET50*, MET43 uuringus või väljaspool Sanofi Pasteuri uuringuid – (uuring MET59***)**

Tulemusnäita ja serogrupi järgi	MenQuadfi'ga revaktsineerimine eelnevalt MenQuadfi't saanutel (95% CI)				MenQuadfi'ga revaktsineerimine eelnevalt MenACWY-CRM'i saanutel (95% CI)			
	Püsimine [^]		Revaktsineerimine [§]		Püsimine [^]		Revaktsineerimine [§]	
	D30 - Pärast esmast annust N=376	D0 - Enne revaktsineerimist N=379...380	D06 – Pärast revaktsineerimist N=46	D30 – Pärast revaktsineerimist N=174	D30 Pärast esmast annust N=132...133	D0- Enne revaktsineerimist N=140	D06- Pärast revaktsineerimist N=45	D30 – Pärast revaktsineerimist N=176
A								
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	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)
% serovastus	-	-	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 (seroprotektsioon)	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)
% serovastus	-	-	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 (seroprotektsioon)	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)
% serovastus	-	-	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 (seroprotektsioon)	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)
% serovastus	-	-	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 – Uuring viidi läbi noorukitel (10...17-aastased).

**MET43 – Uuring viidi läbi lastel, noorukitel ja täiskasvanutel (10...55-aastased)

***MET59 – NCT04084769

§N arvatud kasutades kehtivate seroloogiliste tulemustega protokollijärgset analüüsikogumit (PPAS 1 ja 2); revaktsineerimise järgne annus = D06 või D30, MET59

^N arvatud kasutades püsimise jaoks kehtivate seroloogiliste tulemustega täis-analüüsikogumit. Osalejate arv varieerub sõltuvalt ajahetkest ja serogrupist; pärast esmast annust = D30 MET50 või MET43, enne revaktsineerimist = D0 MET59.

Vaksineerimiseelne serovastuse tiiter on <1:8 ja vaksineerimisjärgne tiiter ≥1:16 või vaksineerimiseelne tiiter on ≥1:8 ning ≥4-kordne tõus pärast vaksineerimist.

Täpsel binoommeetodil arvatud üksiku proportsiooni 95% CI.

Immuunvastuse ja MenQuadfi revaktsineerimise vastuse püsimine 59-aastastel ja vanematel täiskasvanutel

MEQ00066 (NCT04142242) hindas esmase annuse antikehade püsimist, immunogeensust ja MenQuadfi kordusannuse ohutust ≥ 59 -aastastel täiskasvanutel, kes olid saanud MenQuadfi või MenACWY-PS ühekordse annuse uuringus MET49 või MET44 ≥ 3 aastat varem.

3-aastane püsimine

Antikehade püsimine enne MenQuadfi'ga revaktsineerimist ja revaktsineerimise immuunvastust hinnati vastavalt vaktsiinile (MenQuadfi või MenACWY-PS), mida isikud olid saanud 3 aastat varem uuringus MET49 (tabel 12).

Kõikides serogruppides olid hSBA GMT'd kõrgemad 30. päeval (D30) pärast esmast annust, võrreldes revaktsineerimise eelsega (D0) nii eelnevalt MenQuadfi kui MenACWY-PS'ga vaktsineeritud isikutel. Lisaks olid mõlema rühma revaktsineerimiseelsed GMT-d kõrgemad kui enne esmast annust C-, W- ja Y-serogruppides (viitab immuunvastuse pikaajalisele püsimisele nendes serogruppides) ning võrreldavad A-serogrupiga.

Tabel 12: Bakteritsiidse antikehavastuse võrdlus 6 ja 30 päeva pärast revaktsineerimist ning antikehade püsivus täiskasvanutel (≥ 59 aastased), kes olid eelnevalt 3 aastat tagasi vaktsineeritud MenQuadfi või MenACWY-PS'ga uuringus MET49* – (uuring MEQ00066#)

Tulemusnäitaj a serogrupi järgi	MenQuadfi'ga revaktsineerimine eelnevalt MenQuadfi't saanud (95% CI)				MenQuadfi'ga revaktsineerimine eelnevalt MenACWY-PS'i saanud (95% CI)			
	Püsimine [^]		Revaktsineerimine [§]		Püsimine [^]		Revaktsineerimine [§]	
	D30 - Pärast esmast annust N=212	D0 - Enne revaktsin eerimist N=214	Pärast revaktsin eerimist N=58	D30 – Pärast revaktsin eerimist N=145	D30 Pärast esmast annust N=168	D0- Enne revaktsin eerimist N=169	D06- Pärast revaktsin eerimist N=62	D30 – Pärast revaktsin eerimist N=129- 130
A								
% $\geq 1:8$ (seroprotektsioon)	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)
% serovastus	-	-	36,2 (24,0; 49,9)	79,3 (71,8; 85,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	60,8 (51,8; 69,2)
hSBA GMT	48,9 (39,0; 61,5)	12,2 (10,2; 14,6)	43,7 (26,5; 71,9)	162 (121; 216)	37,7 (29,3; 48,7)	11,6 (9,53; 14,1)	13,1 (9,60; 17,8)	56,6 (41,5; 77,2)
C								
% $\geq 1:8$ (seroprotektsioon)	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)
% serovastus	-	-	77,6 (64,7; 87,5)	93,1 (87,7; 96,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	55,0 (46,0; 63,8)
hSBA GMT	84,8 (64,0; 112)	17,7 (14,3; 21,9)	206 (126; 339)	638 (496; 820)	26,7 (19,8; 36,0)	8,47 (6,76; 10,6)	11,1 (7,17; 17,1)	56,0 (39,7; 78,9)
W								
% $\geq 1:8$ (seroprotektsioon)	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)

% serovastus	-	-	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 (seroprotektsioon)	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)
% serovastus	-	-	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)

* Kliinilise uuringu identifikaator: NCT02842866

Kliinilise uuringu identifikaator: NCT04142242

^N arvatud kasutades püsivuse jaoks kehtivate seroloogiliste tulemustega täis-analüüsikogumit (FAS3); pärast esmast annust = D30 MET49, enne revaktsineerimist = D0 MEQ00066

⁵ N arvatud kasutades kehtivate seroloogiliste tulemustega protokollijärgset analüüsikogumit (PPAS2 ja PPAS1) Osalejate arv varieerub sõltuvalt ajahetkest ja serogrupist; pärast esmast annust = D06 või D30 MEQ00066.

Vaktsineerimiseelne serovastuse tiiter on <1:8 ja vaktsineerimisjärgne tiiter ≥1:16 või vaktsineerimiseelne tiiter on ≥1:8 ning ≥4-kordne tõus pärast vaktsineerimist.

Täpsel binoommeetodil arvatud üksiku proportsiooni 95% CI.

6...7-aastane püsivus

Antikehade püsimist hinnati vastavalt vaktsiinile (MenQuadfi või MenACWY-PS), mida isikud olid saanud 6...7 aastat varem uuringus MET44 (tabel 13).

Kõikides serogruppides olid hSBA GMT'd kõrgemad 30. päeval (D30) pärast esmast annust, võrreldes revaktsineerimise eelsega (D0) eelnevalt MenQuadfi'ga vaktsineeritud isikutel.

Revaktsineerimiseelset GMT-d olid kõrgemad kui enne esmast annust C-, W- ja Y-serogruppides eelnevalt MenQuadfi'ga vaktsineeritud täiskasvanutel (viitab immuunvastuse pikaajalisele püsimisele nendes serogruppides) ning võrreldavad A-serogrupiga.

Tabel 13: Bakteritsiidse antikeha püsivuse võrdlus täiskasvanutel (≥59 aastased), kes olid eelnevalt 6...7 aastat tagasi vaktsineeritud MenQuadfi või MenACWY-PS'ga uuringus MET44[^] – (uuring MEQ00066[#])

Tulemusnäitaja serogrupi järgi	6...7-aastane püsimine [^]			
	Eelnevalt MenQuadfi't saanud (95% CI)		Eelnevalt MenACWY-PS'i saanud (95% CI)	
	D30 - Pärast esmast annust ^{\$} N=58	D0 - Enne revaktsineerimist [#] N=59	D30 - Pärast esmast annust ^{\$} N=26	D0 - Enne revaktsineerimist [#] N=26
A				
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	91,4 (81,0; 97,1)	55,9 (42,4; 68,8)	76,9 (56,4; 91,0)	50,0 (29,9; 70,1)
GMT	48,0 (30,6; 75,4)	9,00 (6,44; 12,6)	27,3 (13,8; 54)	9,64 (5,18; 17,9)
C				
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	74,1 (61,0; 84,7)	59,3 (45,7; 71,9)	76,9 (56,4; 91,0)	42,3 (23,4; 63,1)
GMT	52,2 (27,4; 99,7)	11,9 (7,67; 18,5)	23,9 (11,9; 48,1)	7,58 (4,11; 14,0)
W				
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	75,9 (62,8; 86,1)	66,1 (52,6; 77,9)	73,1 (52,2; 88,4)	38,5 (20,2; 59,4)
GMT	31,2 (18,8; 52,0)	11,9 (7,97; 17,8)	18,8 (10,1; 34,9)	4,95 (3,39; 7,22)

Y				
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	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)

^Kliinilise uuringu identifikaator: NCT01732627

*Kliinilise uuringu identifikaator: NCT04142242

N: uuritavate arv püsivuse jaoks kehtivate seroloogiliste tulemustega täis-analüüsikogumis (FAS3);

\$ Pärast esmast annust = D30 MET44

Enne revaktsineerimist = D0 MEQ00066

Täpsel binoommeetodil arvatud üksiku proportsiooni 95% CI.

Revaktsineerimise järgne immuunvastus vähemalt 15-aastastel noorukitel ja täiskasvanutel, kes olid esmase vaktsinatsioonina saanud muid MenACWY vaktsiine

Uuringus MET56 (NCT02752906) võrreldi MenQuadfi kordusannuse ja MenACWY-DT kordusannuse immunogeensust vähemalt 15-aastastel isikutel, kes olid 4...10 aastat varem saanud esmase vaktsinatsioonina neljavalentset meningokoki konjugaatvaktsiini (MenACWY-CRM (11,3%) või MenACWY-DT (86,3%)).

hSBA seroprotektsiooni ja GMT lähteväärtused olid sarnased serogruppide A, C, W ja Y puhul.

Tabel 14. MenQuadfi ja MenACWY-DT suhtes tekkinud bakteritsiidsete antikehade võrdlus 30 päeva pärast revaktsineerimist vähemalt 15-aastastel isikutel, kes olid 4...10 aastat varem saanud esmase vaktsinatsioonina MenACWY-CRM'i või MenACWY-DT'd (uuring MET56*)

Tulemusnäitaja serogrupi järgi	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
A	N=384		N=389	
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	100,0	(99,0; 100,0)	99,0	(97,4; 99,7)
% serovastus**	92,2	(89,0; 94,7)	87,1	(83,4; 90,3)
hSBA GMT	497	(436; 568)	296	(256; 343)
C	N=384		N=389	
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	99,5	(98,1; 99,9)	99,0	(97,4; 99,7)
% serovastus**	97,1	(94,9; 98,6)	91,8	(88,6; 94,3)
hSBA GMT	2,618	(2227; 3078)	599	(504; 711)
W	N=384		N=389	
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	100,0	(99,0; 100,0)	99,7	(98,6; 100,0)
% serovastus**	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	
% ≥1:8 (seroprotektsioon)	99,7	(98,6; 100,0)	99,5	(98,2; 99,9)
% serovastus**	97,4	(95,3; 98,7)	95,6	(93,1; 97,4)
hSBA GMT	2070	(1807; 2371)	811	(699; 941)

* Kliinilise uuringu identifikaator NCT02752906

N: uuritavate arv kehtivate seroloogiliste tulemustega protokolljärgses analüüsikogumis.

Täpsel binoommeetodil arvatud üksiku proportsiooni 95% CI.

** Mittehalvemuse kriteerium saavutatud.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada uuringute tulemused alla 12 kuu vanuste laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilisi uuringuid ei ole läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Emaste küülikutega läbi viidud reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringust saadud mittekliinilised ohutusandmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

MenQuadfi manustamisel emastele küülikutele inimestel kasutatavas täisannuses ei ilmnenu toimet paaritumisvõimele, emaslooma fertiilsusele, samuti teratogeenset toimet ega toimet pre- või postnataalsele arengule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Naatriumatsetaat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.

Stabiilsusandmed näitavad, et vaktsiini komponendid on temperatuuril kuni 25 °C stabiilsed 72 tundi. MenQuadfi tuleb selle perioodi lõpuks ära kasutada või hävitada. Need andmed on mõeldud tervishoiutöötajatele suuniseks juhul, kui esinevad ainult ajutised temperatuurikõikumised.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lahus I tüüpi borosilikaatklaasist viaalis, millel on 13 mm klorobutüülkummist punnkork ja äratõmmatav kaas.

Pakendis on 1, 5 või 10 ühte annust (0,5 ml) sisaldavat viaali.

Pakendis on 1 ühte annust (0,5 ml) sisaldav viaal, 1 ühekordseks kasutamiseks mõeldud tühi luer-lock süstal (polükarbonaat) koos kolbkorgiga (sünteetiline elastomeer) ja 2 eraldi nõela (roostevaba teras) koos nõelakattega (polüpropüleen).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vaktsiini tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste esinemise või füüsikaliste omaduste (nt värvuse) muutuse suhtes. Mõlemal juhul tuleb vaktsiin ära visata.

Ettevalmistus

Pakendis on 1, 5 või 10 ühte annust (0,5 ml) sisaldavat viaali

Eemaldada viaalilt äratõmmatav kaas ning tõmmata sobiva süstla ja nõela abil viaalist välja 0,5 ml lahust, veendudes enne süste tegemist, et selles ei ole õhumulle.

Pakendis on 1 ühte annust (0,5 ml) sisaldav viaal koos 1 ühekordseks kasutamiseks mõeldud tühja süstla ja 2 nõelaga

Luer-lock süstla erijuhised:

Nõela süstla külge kinnitamiseks keerata nõela õrnalt päripäeva süstli külge, kuni on tunda kerget vastupanu. Enne süstimist eemaldada viaalilt äratõmmatav kaas ja tõmmata viaalist välja 0,5 ml lahust, veendudes, et süstlas ei ole õhumulle. Vaktsiini manustamiseks tuleb kasutada uut nõela.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(te) toimeaine(te) tootja(te) nimi ja aadress

Sanofi Pasteur Inc.
One Discovery Drive
Swiftwater PA 18370
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 vabastab ravimipartii ametlikuks kasutamiseks riiklik laboratoorium või selleks eesmärgiks määratud laboratoorium.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MenQuadfi süstelahus
Meningokoki serogruppide A, C, W ja Y konjugaatvaktsiin
MenACWY

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab 10 mikrogrammi *Neisseria meningitidis*'e iga serogrupi (A, C, W ja Y) polüsahhariidi (konjugeeritud 55 mikrogrammi teetanuse toksoidi kandjavalguga)

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, naatriumatsetaat, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 ühte annust (0,5 ml) sisaldav viaal
5 ühte annust (0,5 ml) sisaldavat viaali
1 ühte annust (0,5 ml) sisaldav viaal + 1 süstal + 2 nõela
10 ühte annust (0,5 ml) sisaldavat viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1483/001 – 1 ühte annust sisaldav viaal
EU/1/20/1483/002 – 5 ühte annust sisaldavat viaali
EU/1/20/1483/003 – 1 ühte annust sisaldav viaal + 1 ühekordseks kasutamiseks mõeldud tühi süstal +
2 nõela
EU/1/20/1483/004 – 10 ühte annust sisaldavat viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

MenQuadfi, süstelahus
Men A, C, W, Y konjugaat
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 annus (0,5 ml)

6. MUU

Sanofi Pasteur

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

MenQuadfi, süstelahus

Meningokoki serogruppide A, C, W ja Y konjugaatvaktsiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne vaktsiini manustamist teile või teie lapsele lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile ja teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- See vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MenQuadfi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MenQuadfi manustamist teile või teie lapsele
3. Kuidas MenQuadfi'd manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MenQuadfi'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on MenQuadfi ja milleks seda kasutatakse

MenQuadfi (MenACWY) on vaktsiin, mida võib manustada lastele alates 1 aasta vanusest, noorukitele ja täiskasvanutele.

MenQuadfi aitab kaitsta *Neisseria meningitidis*'eks nimetatava bakteri, nimelt selle serotüüpide A, C, W ja Y poolt põhjustatud infektsioonide eest.

Bakter *Neisseria meningitidis* (nimetatakse ka meningokokiks) võib inimeselt inimesele üle kanduda ning põhjustada tõsiseid ja mõnikord eluohtlikke infektsioone, nagu:

- meningiit – pea- ja seljaaju ümbritsevate kudede põletik;
- septitseemia – verenakkus.

Mõlemad infektsioonid võivad viia tõsise haigestumiseni, millel on pikaajaline mõju või isegi surmlõpe.

MenQuadfi'd peab kasutama kooskõlas ametlike riiklike juhistega.

Kuidas vaktsiin toimib

MenQuadfi toime seisneb vaksineeritud inimese organismi loomuliku kaitsemehhanismi (immuunsüsteemi) stimuleerimises, et see toodaks kaitsvaid antikehi bakterite vastu.

MenQuadfi aitab kaitsta ainult *Neisseria meningitidis*'e serotüüpide A, C, W ja Y poolt põhjustatud haiguste eest.

- See ei kaitse *Neisseria meningitidis*'e teiste serotüüpide poolt põhjustatud infektsioonide eest.
- See ei kaitse teiste bakterite või viiruste poolt põhjustatud meningiidi või septitseemia eest.

2. Mida on vaja teada enne MenQuadfi manustamist teile või teie lapsele

MenQuadfi'd ei tohi manustada

- kui teie või teie laps olete ükskõik millise toimeaine või selle vaktsiini mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline või teil on eelnevalt tekkinud allergiline reaktsioon selle vaktsiini suhtes.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne MenQuadfi manustamist teile või teie lapsele nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne MenQuadfi'ga vaktsineerimist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil või teie lapsel on:

- kõrge palavikuga (üle 38 °C) kulgev haigus. Sellisel juhul lükatakse vaktsineerimine edasi kuni haiguse taandumiseni. Kerge infektsiooni (näiteks külmetushaiguse) korral ei ole vaja vaktsineerimist edasi lükata. Pidage siiski kõigepealt nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- veritsushäire või kergesti tekkivad verevalumid.
- kunagi tekkinud süstimise ajal minestus. Minestus, millega mõnikord kaasneb kukkumine, võib tekkida (enamasti noorukitel) pärast või isegi enne mis tahes süsti saamist.
- nõrgestatud immuunsüsteem (näiteks HIV nakkuse, muu haiguse või immuunsüsteemi nõrgestava ravimi kasutamise tõttu), sest teie või teie laps ei pruugi saada täit kasu MenQuadfi manustamisest.

Kui midagi ülalloeletust kehtib teie või teie lapse kohta (või te ei ole kindel), pidage enne MenQuadfi manustamist teile või teie lapsele nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Nagu igasugune vaktsiin, ei pruugi ka MenQuadfi tagada kõigi vaktsineeritud inimeste täielikku kaitset.

Muud ravimid ja MenQuadfi

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teie või teie laps saate, olete hiljuti saanud või kavatsete saada mis tahes muid vaktsiine või ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Eriti tähtis on oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele rääkida sellest, kui teie või teie laps saate immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid, näiteks:

- suures annuses kortikosteroide
- keemiaravi

MenQuadfi'd võib manustada samaaegselt teiste vaktsiinidega eraldi süstekohta samal visiidil. Nendeks on leetrite, mumps, punetiste, tuulerõugete, difteeria, teetanuse, läkaköha, poliomüeliidi, *Haemophilus influenzae* b-tüübi, B-hepatiidi, pneumokoki, inimese papilloomiviiruse ja *Neisseria meningitidis*'e B-tüübi vaktsiinid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne MenQuadfi manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

MenQuadfi ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise, jalgrattasõidu või masinatega töötamise võimet. Ärge siiski juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega töötage masinatega, kui te ennast hästi ei tunne.

MenQuadfi sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas MenQuadfi'd manustatakse

MenQuadfi'd manustab arst või meditsiiniõde 0,5 ml süstena lihasesse. Seda manustatakse õlavarre- või reiepiirkonda sõltuvalt vanusest ning teie või teie lapse lihasmassist.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib ka MenQuadfi põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil või teie lapsel tekib pärast vaksineerimist mõni järgmistest sümptomitest:

- sügelev nahalööve
- hingeldus
- näo või keele turse

Võtke kohe ühendust oma arstiga. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Võimalikud kõrvaltoimed lastel vanuses 12...23 kuud:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel lapsel 10st)

- süstekoha hellus, punetus või turse
- ärrituvus
- nutt
- söögiisu kaotus
- unisus

Sage (võivad tekkida kuni ühel lapsel 10st)

- palavik
- oksendamine
- kõhulahtisus

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel lapsel 100st)

- unehäired
- nõgeslööve
- sügelus, verevalum, kõvastumus või lööve süstekohas

Võimalikud kõrvaltoimed lastel (alates 2 aasta vanusest), noorukitel ja täiskasvanutel:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- süstekoha valu
- lihasevalu
- peavalu
- üldine halb enesetunne

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- süstekoha punetus või turse
- palavik

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st)

- sügelus, kuumatunne, verevalum või lööve süstekohas
- oksendamine
- pearinglus
- iiveldus
- väsimus (kurnatus)

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st)

- lümfisõlmede suurenemine
- kõhulahtisus, kõhuvalu
- nõgeslööve, sügelus, lööve
- käte või jalgade valu
- külmavärinad, kaenlaalune valu
- süstekoha kõvastumus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas MenQuadfi'd säilitada

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida MenQuadfi sisaldab

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

- Toimeained on:
 - *Neisseria meningitidis*'e serogrupp A polüsahhariid¹ 10 mikrogrammi
 - *Neisseria meningitidis*'e serogrupp C polüsahhariid¹ 10 mikrogrammi
 - *Neisseria meningitidis*'e serogrupp Y polüsahhariid¹ 10 mikrogrammi
 - *Neisseria meningitidis*'e serogrupp W polüsahhariid¹ 10 mikrogrammi
 - ¹konjugeeritud teetanuse toksoidi kandjavalguga 55 mikrogrammi
- Teised koostisosad on:
 - naatriumkloriid
 - naatriumatsetaat
 - süstevesi

Kuidas MenQuadfi välja näeb ja pakendi sisu

MenQuadfi on selge värvitu süstelahus.

MenQuadfi on saadaval 1, 5 või 10 ühte annust (0,5 ml) sisaldava viaalina pakendis ja 1 ühte annust (0,5 ml) sisaldava viaalina koos 1 ühekordseks kasutatamiseks mõeldud tühja süstla ja 2 nõelaga pakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prantsusmaa

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Magyarország

sanofi-aventis zrt
Tel.: +36 1 505 0055

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Tel : +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel.: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.