

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Focetria suspensie voor injectie in voorgevulde spuit

Pandemisch influenzavaccin (oppervlakteantigen, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Oppervlakteantigenen van influenzavirus (haemagglutinine en neuraminidase)* van de volgende stam:

A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam (X-181) 7,5 microgram** per dosering van 0,5 ml

* in eieren gekweekt

** uitgedrukt in microgram haemagglutinine.

Adjuvans MF59C.1 bevat:

squaleen	9,75 milligram
polysorbaat 80	1,175 milligram
sorbitaantrioleaat	1,175 milligram

Dit vaccin voldoet aan de WHO-aanbevelingen en aan het EU-besluit met betrekking tot pandemie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie, in voorgevulde spuit.

Melkwitte vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van influenza in een officieel afgekondigde pandemische situatie (zie rubrieken 4.2 en 5.1).
Pandemisch influenzavaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële richtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen doses houden rekening met doorlopende klinische onderzoeken bij gezonde patiënten waarvan de meesten een enkele dosis Focetria kregen (H1N1) en met klinische onderzoeken bij gezonde patiënten die twee doses van een versie van Focetria kregen die HA bevatte, afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Voor sommige leeftijdsgroepen zijn er beperkte gegevens (volwassenen ouder dan 60 jaar) of helemaal geen gegevens (kinderen jonger dan 6 maanden) beschikbaar, met een of beide versies van Focetria zoals uitgelegd in rubrieken 4.8 en 5.1.

Dosering:

Volwassenen (18-60 jaar):

Eén dosis van 0,5 ml op een bepaalde datum.

De momenteel beschikbare gegevens omtrent immunogeniciteit die werden verkregen drie weken na de toediening van Focetria (H1N1) in klinische onderzoeken tonen aan dat een enkele dosis voldoende is.

Indien er een tweede dosis wordt toegediend, moet er een interval van ten minste drie weken zijn tussen de eerste en de tweede dosis.

Ouderen (>60 jaar):

Een dosis van 0,5 ml op een daarvoor uitgekozen datum.

Een tweede dosis van het vaccin moet worden toegediend na een interval van minstens drie weken. Zie rubriek 5.1.

Kinderen en jongeren tussen 9 en 17 jaar:

Een dosis van 0,5 ml op een daarvoor uitgekozen datum.

De momenteel beschikbare gegevens omtrent immunogeniciteit die werden verkregen drie weken na de toediening van Focetria in klinische onderzoeken tonen aan dat een enkele dosis voldoende is.

Indien er een tweede dosis wordt toegediend, moet er een interval van minstens drie weken zijn tussen de eerste en de tweede dosis.

Kinderen van 3 tot 8 jaar:

Eén dosis van 0,5 ml op een daarvoor uitgekozen datum.

De voorlopige gegevens omtrent immunogeniciteit die werden verkregen bij een beperkt aantal kinderen tonen aan dat er een verdere immuniteitsreactie is op een tweede dosis van 0,5 ml toegediend na een interval van drie weken.

Bij het gebruik van een tweede dosis moet rekening worden gehouden met de informatie in rubriek 5.1.

Kinderen van 6 maanden tot 35 maanden:

Een dosis van 0,5 ml op een daarvoor uitgekozen datum.

Een tweede dosis moet worden toegediend na een interval van minstens drie weken.

Kinderen jonger dan 6 maanden:

Op dit moment wordt vaccinatie niet aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

Personen die een eerste dosis Focetria krijgen, wordt aanbevolen de vaccinatierreeks ook af te maken met Focetria (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

De immunisatie dient te worden uitgevoerd via intramusculaire injectie bij voorkeur in de musculus deltoideus of de anterolaterale dij (afhankelijk van de spiermassa).

4.3 Contra-indicaties

Eerder opgetreden anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op een van de bestanddelen of op sporenhoeveelheden (eiwitten van eieren en kippen, ovalbumine, kanamycine en neomycinesulfaat, formaldehyde en cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB)) die in dit vaccin aanwezig zijn. Indien vaccinatie toch noodzakelijk wordt geacht, dient er in noodgevallen direct reanimatieapparatuur beschikbaar te zijn.

Zie voor bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden als u dit vaccin toedient aan personen met een bekende overgevoeligheid (anders dan anafylactische reactie) voor het werkzame bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of

voor reststoffen (eiwitten van eieren en kippen, ovalbumine, kanamycine en neomycinesulfaat, formaldehyde en cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB)).

Zoals voor alle injecteerbare vaccins geldt, moet gepaste medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar zijn in het geval van een zeldzame anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Als de pandemische situatie dit toestaat, moet immunisatie worden uitgesteld bij patiënten met een ernstige febrile ziekte of acute infectie.

Focetria mag in geen enkele omstandigheid intravasculair worden toegediend.

Vandaar dat er geen gegevens bekend zijn voor subcutaan toegediende Focetria. Artsen moeten dus de voordelen en de mogelijke risico's afwegen wanneer ze het vaccin toedienen aan personen die lijden aan thrombocytopenie of een andere bloedziekte die een contra-indicatie vormt voor intravasculaire toediening, tenzij het voordeel zwaarder weegt dan het risico op een bloeding.

De antistofrespons kan bij patiënten met endogene of iatrogene immuunsuppressie onvoldoende zijn.

Het is mogelijk dat niet bij alle gevaccineerden een beschermende respons wordt opgewekt (zie rubriek 5.1).

Indien een tweede dosis moet worden toegediend, moet men er rekening mee houden dat er geen gegevens betreffende veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid beschikbaar zijn om de uitwisselbaarheid van Focetria met andere H1N1 pandemische vaccins te ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gegevens over gelijktijdige toediening van Focetria met een subunit seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans vaccins aan volwassenen tussen 18 en 60 jaar, wezen niet op enige interferentie in de immuunrespons op Focetria. De immuunrespons op seizoensantigenen was bevredigend.

De toediening werd niet gekoppeld aan een hoger percentage lokale of systemische reacties in vergelijking met de toediening van enkel Focetria.

Hetzelfde onderzoek toonde aan dat voorgaande toediening van seizoensinfluenzavaccins met en zonder adjuvans aan volwassenen en ouderen niet interfereert met de immuunrespons op Focetria. Bijgevolg geven de gegevens aan dat Focetria gelijktijdig mag worden toegediend met seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans (waarbij de injectie in het andere been of de andere arm wordt toegediend).

Er zijn geen gegevens over gelijktijdige toediening van Focetria met andere vaccins.

Indien gelijktijdige toediening met een ander vaccin wordt overwogen, dient de immunisatie te worden gegeven in een andere arm of een ander been. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de bijwerkingen in dat geval sterker kunnen zijn.

Na vaccinatie tegen influenza kunnen er fout-positieve serologische testuitslagen waargenomen worden bij de ELISA-test op antistoffen tegen het humaan immuundeficiëntievirus-1 (HIV-1), het hepatitis C-virus en in het bijzonder HTLV-I. In dat geval is de westernblottechniek negatief. Deze voorbijgaande, fout-positieve uitslagen kunnen worden veroorzaakt door IgM-productie in respons op het vaccin.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Focetria tijdens de zwangerschap. Gegevens van zwangere vrouwen die gevaccineerd zijn met verschillende geïnactiveerde seizoensvaccins zonder adjuvans wijzen niet in de richting van misvormingen of foetale of neonatale toxiciteit.

Een studie met dieren met het H5N1 simulatievaccin toont geen reproductieve toxiciteit aan (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Focetria tijdens de zwangerschap kan in overweging worden genomen als dit noodzakelijk wordt geacht, waarbij rekening moet worden gehouden met de officiële aanbevelingen. Focetria mag worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

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

Een aantal van de effecten die worden genoemd in rubriek 4.8 “Bijwerkingen” kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

- Klinische onderzoeken

De gerapporteerde bijwerkingen worden vermeld volgens de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$),

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

Volwassenen en ouderen

In een doorlopend klinisch onderzoek kregen 134 volwassenen en 123 ouderen een dosis 7,5 μ g Focetria (H1N1) pandemisch vaccin toegediend. Het veiligheidsprofiel van Focetria was soortgelijk aan dat van de H5N1 modelvaccins. De meeste reacties waren mild van aard en van korte duur. De incidentie van symptomen die waargenomen werd bij patiënten ouder dan 60 was gewoonlijk lager dan die bij patiënten in de leeftijdsgroep 18-60 jaar.

Zeer vaak:

Pijn, verharding en erythemen, myalgie, hoofdpijn, zweten en vermoeidheid.

In klinische onderzoeken met verschillende formuleringen (H5N3, H9N2 en H5N1) werd bij ongeveer 3400 patiënten de modelvaccins toegediend. De meeste reacties waren mild van aard, van korte duur en kwalitatief vergelijkbaar met de reacties die worden geïnduceerd door conventionele seizoens-influenzavaccins. Het is algemeen geaccepteerd dat het adjuvans-effect, dat leidt tot verhoogde immunogeniciteit, gepaard gaat met een iets hogere frequentie van lokale reacties (voornamelijk lichte pijn) vergeleken met conventionele influenzavaccins zonder adjuvans. Vergeleken met de eerste vaccinatie traden er na de tweede vaccinatie minder reacties op.

Bijwerkingen in klinische onderzoeken met het modelvaccin staan hieronder vermeld (zie voor meer informatie over modelvaccins en Focetria rubriek 5.1).

De incidentie van symptomen die zijn waargenomen bij personen ouder dan 60 jaar was lager dan die bij de populatie van 18-60 jaar.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Zelden: stuipen

Huidaandoeningen en aandoeningen van het onderhuidse weefsel

Vaak: zweten

Soms: urticaria

Zelden: zwellen van de oogleden

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zeer vaak: myalgie

Vaak: artralgie

Gastro-intestinale aandoeningen:

Vaak: misselijkheid

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: zwelling van de injectieplaats, pijn aan de injectieplaats, verharding van de injectieplaats, roodheid op de injectieplaats, vermoeidheid, malaise en beven

Vaak: , ecchymose op de injectieplaats en koorts

Soms: influenza-achtige ziekte

Zelden: anafylaxe

Deze vaak voorkomende reacties verdwijnen doorgaans zonder behandeling binnen 1-2 dagen.

Kinderen en adolescenten van 6 maanden tot 17 jaar

Klinische onderzoeken met Focetria (H1N1)

Voorlopige veiligheidsgegevens na de eerste dosis bij kinderen en adolescenten suggereren een veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel voor het H5N1 modelvaccin.

De gegevens van 95 kinderen en adolescenten van 9-17 jaar oud die een formulering toegediend kregen van 7,5µg toonden dat 67% van de proefpersonen minstens één bijwerking van gelijk welke aard meldde tijdens de week volgend op de eerste vaccinatie, 60% van de proefpersonen meldde lokale reacties op de injectieplaats en 38% van de proefpersonen meldde systemische reacties. De gegevens van 87 kinderen van 3-8 jaar oud die een formulering toegediend kregen van 7,5µg toonden dat 67% van de proefpersonen minstens één bijwerking van gelijk welke aard meldde, 56% van de proefpersonen meldde lokale reacties op de injectieplaats en 34% meldde systemische reacties.

Zeer vaak gemelde reacties bij kinderen en adolescenten van 3 tot 17 jaar:

pijn, verharding en erythema, malaise, myalgie, hoofdpijn en vermoeidheid.

Er werd door 2% van de proefpersonen van 9-17 jaar oud en door 5% van de proefpersonen van 3-8 jaar oud koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) gemeld. Geen van deze proefpersonen had meer dan $\geq 40^{\circ}\text{C}$ koorts.

De gegevens bij kinderen en adolescenten van 3-17 jaar lijken te wijzen op een lichte daling van de reactogeniciteit na de tweede dosis, zonder verhoging van het koortsperscentage.

Klinische onderzoeken met het H5N1 modelvaccin

Er is een klinisch onderzoek uitgevoerd met een H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C-1-adjuvans bij 471 kinderen van 6 maanden tot 17 jaar oud. Twee doses vaccin met H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) bij een dosering van 7,5 µg haemagglutinine [HA]/dosis met MF59C-1-adjuvans werden toegediend met een interval van drie weken. Het effect van de toediening van een booster dosis 12 maanden na de tweede dosering is ook geëvalueerd.

Lokale en systemische reactogeniciteit werden gecontroleerd gedurende de week na de toediening van het vaccin. Lokale reacties waren frequenter bij de toedieningen die volgden op de eerste toediening, op elke leeftijd.

De meeste systemische reacties traden op binnen 3 dagen na vaccinatie en waren van voorbijgaande aard en mild, en van gemiddelde hevigheid.

In deze leeftijdsgroepen was de frequentie van de reacties per dosis hoger dan de frequentie die gerapporteerd werd voor volwassenen en ouderen. Ook werd een hogere frequentie van koorts $>39,0^{\circ}\text{C}$ waargenomen.

Systemische bijwerkingen die zeer vaak werden gerapporteerd per dosis binnen de leeftijdsgroep van 6 maanden - 35 maanden waren geïrriteerdheid, ongewoon huilen, slaperigheid, diarree en verandering in eetgewoontes. Bij kinderen omvatten de zeer vaak optredende systemische bijwerkingen hoofdpijn, vermoeidheid. Bij de adolescenten waren de zeer vaak optredende bijwerkingen: algehele malaise, myalgie, hoofdpijn, vermoeidheid, zweten, misselijkheid, koude rillingen.

Percentages van deelnemers met gevraagde en ongevraagde reacties staan hieronder:

	Injectie 1	Injectie 2
Peuters (6 tot 35 maanden)	N=145	N=138
Lokaal	47%	46%
Systemisch	59%	51%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Andere bijwerkingen	54%	49%
Kinderen (3 tot 8 jaar)	N=96	N=93
Lokaal	66%	58%
Systemisch	32%	33%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Andere bijwerkingen	36%	31%
Adolescenten (9 tot 17 jaar)	N=93	N=91
Lokaal	81%	70%
Systemisch	69%	52%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Andere bijwerkingen	30%	27%

- Post-marketing bewaking

Focetria (H1N1)

Naast de bijwerkingen die tijdens de klinische proeven werden gemeld, werden de volgende gemeld tijdens de post-marketing ervaring met Focetria H1N1:

Huidaandoeningen en aandoeningen van het onderhuidse weefsel

Gegeneraliseerde huidreacties, waaronder pruritus, urticaria en niet-specifieke huiduitslag; angio-oedeem.

Gastro-intestinale aandoeningen

Gastro-intestinale aandoeningen zoals misselijkheid, braken en diarree.

Zenuwstelselaandoeningen

Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, syncope. Neurologische aandoeningen, zoals neuralgie, paresthesie, convulsies en neuritis.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties, anafylaxis, inclusief dyspneu, bronchospasma, laryngeaal oedeem, in zeer zeldzame gevallen tot een shock leidend.

Daarnaast werden op basis van post-marketing bewaking van trivalente seizoensvaccins in alle leeftijdsgroepen en met het trivalente seizoensvaccin met adjuvans MF59, met dezelfde samenstelling als Focetria (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met MF59C.1 als adjuvans), waarbij vergunning is verleend voor gebruik bij personen ouder dan 65 jaar de volgende bijwerkingen gemeld:

Zelden:

Voorbijgaande trombocytopenie.

Zeer zelden:

Vasculitis met voorbijgaande nieraandoeningen en exudatief erythema multiforme.
Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis en guillain-barrésyndroom.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccin, ATC-code: J07BB02

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “Uitzonderlijke omstandigheden”.

Het Europees Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal regelmatig alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, beoordelen en zonodig zal deze SPC worden aangepast.

Modelvaccins bevatten influenza-antigenen die verschillen van die van de momenteel circulerende influenzavirussen. Deze antigenen kunnen worden beschouwd als ‘nieuwe’ antigenen. Hiermee wordt een situatie gesimuleerd waarin de doelpopulatie voor de vaccinatie immunologisch naief is. De gegevens die met een modelvaccin worden verkregen, zullen een vaccinatiestrategie ondersteunen die waarschijnlijk gebruikt gaat worden voor het pandemisch vaccin: gegevens over de klinische immunogeniciteit, veiligheid en reactogeniciteit die worden verkregen met modelvaccins zijn relevant voor de pandemische vaccins.

Klinische studies met Focetria tonen momenteel het volgende:

- Beschikbare veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens verkregen na toediening van één of twee doses Focetria (H1N1) aan gezonde kinderen en adolescenten tussen 3 en 17 jaar oud, en aan gezonde volwassenen, met inbegrip van ouderen

Klinische studies met een versie van Focetria die HA bevat afgeleid van A/Vietnam/1994/2004 (H5N1), toegediend op Dag 1 en Dag 22 tonen momenteel het volgende:

- Veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens bij gezonde kinderen en adolescenten tussen de 6 maanden en de 17 jaar en volwassenen met inbegrip van ouderen

Immunitetsreactie op Focetria (H1N1)

- Studies bij volwassenen en ouderen

Onderstaande tabel toont de immunogeniciteitsresultaten na toediening van 7,5µg Focetria (H1N1) pandemisch vaccin uit de doorlopende klinische studie bij volwassenen en ouderen.

Het seroprotectiepercentage*, het seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistof voor A/H1N1 bij volwassen en oudere patiënten door HI-analyse na toediening van één enkele dosis 7,5µg Focetria zijn als volgt:

Anti-HA-antistof	Volwassenen (18-60 jaar)		Ouderen (>60 jaar)	
	Totaal N=132	Seronegatief bij baseline N = 50	Totaal N=122	Seronegatief bij baseline N = 27

Seroprotectiepercentage (dag 22)	96% (95% BI: 91-99)	98% (95% BI: 89-100)	72% (95% BI: 63-80)	56% (95% BI: 35-75)
GMR (dag 22 tot dag 1)	18 (95% BI: 13-24)	65 (95% BI: 41-103)	4 (95% BI: 3,12 - 5,13)	9,58 (95% BI: 5,86-16)
Seroconversie of significante verhoging (dag 22)	88% (95% BI: 81-93)	98% (95% BI: 89-100)	43% (95% BI: 34-52)	56% (95% BI: 35-75)

* gemeten door HI-analyse

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van HI

Bij de ouderen, bedroeg de proportie seronegatieve patiënten die seroprotectie vertoonden ten gevolge van één dosis Focetria 56%, terwijl 77% van de seropositieve patiënten seroprotectie vertoonde. Het seroconversiepercentage bij de seropositieve patiënten bedroeg 39%.

- Onderzoeken met kinderen

Het seroprotectiepercentage*, het seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistof voor H1N1 bij kinderen en adolescenten van 9 tot 17 jaar door HI-analyse na toediening van één enkele dosis 7,5µg Focetria zijn als volgt:

Anti-HA-antistof	Kinderen en adolescenten (9-17 jaar)	
	Totaal N=94 [^]	Seronegatief bij baseline N=54
Seroprotectiepercentage (Dag 22)	97% (95%BI: 91-99)	94% (95%BI: 85-99)
GMR (Dag 22 tot Dag 1)	59 (95%BI: 38-91)	90 (95%BI: 53-153)
Seroconversie of significante verhoging (Dag 22)	95% (95%BI: 88-98)	94% (95%BI: 85-99)

* gemeten door HI-analyse

** geometrische gemiddelde verhoudingen van HI

[^] Bijkomende gegevens zullen via dezelfde studie beschikbaar worden.

De beschikbare gegevens over reacties op een tweede dosis toegediend na een interval van drie weken toonden een toename in algemene GMT van 718 tot 972 (N=82) en een toename in GMT van 457 tot 790 bij kinderen die seronegatief waren bij baseline (N=48).

Het seroprotectiepercentage*, het seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen voor H1N1 bij kinderen van 3-8 jaar door HI-analyse na toediening van één enkele dosis van 7,5 µg Focetria waren als volgt:

Anti-HA-antistof	Kinderen (3-8 jaar)	
	Totaal N=85	Seronegatief bij baseline N=59
Seroprotectiepercentage (Dag 22)	100% (95%BI: 96-100)	100% (95%BI: 94-100)
GMR (Dag 22 tot Dag 1)	29 (95%BI: 19-44)	44 (95%BI: 30-65)
Seroconversie of significante verhoging (Dag 22)	99% (95%BI: 94-100)	100% (95%BI: 94-100)

De beperkte gegevens die beschikbaar zijn over de reacties op een tweede dosis toegediend na een interval van drie weken tonen een toename in de algemene GMT van 281 tot 667 (N=41) en een toename in GMT van 218 tot 733 bij kinderen die seronegatief waren bij baseline (N=30).

Immuunreactie op modelvaccin H5N1:

- Onderzoeken met volwassenen en ouderen

Er werd een klinisch onderzoek uitgevoerd met een H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans bij 486 gezonde volwassen vrijwilligers. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een vaccin met de H5N1-stam (A/Vietnam/1194/2004) toegediend (7,5 µg haemagglutinine [HA]/dosis) met MF59C.1-adjuvans.

Het seroprotectiepercentage*, seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de volwassenen gemeten door SRH waren als volgt:

Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^{ste} dosis	21 dagen na 2 ^{de} dosis
Seroprotectiepercentage	41% (95% BI: 33-49)	86% (95% BI: 79-91)
Seroconversiepercentage	39% (95% BI: 31-47)	85% (95% BI: 79-91)
Seroconversiefactor**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* gemeten met SRH-analyse $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

Het seroprotectiepercentage*, seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de ouderen gemeten door SRH waren als volgt:

Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis	21 dagen na 2 ^e dosis
Seroprotectiepercentage	53% (95% BI: 42-64)	81% (95% BI: 71-89)
Seroconversiepercentage	45% (95% BI: 34-56)	71% (95% BI: 60-81)
Seroconversiefactor**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* gemeten met SRH-analyse $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

De beperkte gegevens over de persistentie van antistoffen bij met het H5N1 modelvaccin geïmmuniseerde ouderen toonden aan dat 50% van de patiënten na zes maanden seroprotectie vertoonde.

Kruisreactiviteit van sterk pathogene varianten van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bij personen van 18 jaar en ouder.

Immunogeniciteitanalyses werden uitgevoerd voor influenza A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clade 2.2) met HI, SRH en MN, en voor influenza A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) met HI en MN, op sera die 3 weken na de tweede vaccinatie (dag 43) en 3 weken na de boostervaccinatie (dag 223) verzameld werden.

In beide leeftijdsgroepen waren de responsen op de heterologe stammen sterk verhoogd na de boostervaccinatie met het modelvaccin in alle gebruikte analyses.

Onderzoeken met kinderen

Er werd een klinisch onderzoek uitgevoerd met een H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans bij 471 kinderen van 6 maanden tot 17 jaar oud. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een vaccin met H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) toegediend in een dosering van 7,5 µg haemagglutinine [HA]/dosis met MF59C.1-adjuvans.

Het seroprotectiepercentage*, seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de peuters van 6 tot 35 maanden oud gemeten door SRH waren als volgt:

Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis	21 dagen na 2 ^e dosis
Seroprotectiepercentage	47% (BI: 38-55)	100% (BI: 97-100)
Seroconversiepercentage	44% (BI: 36-53)	98% (BI: 95-100)
Seroconversiefactor	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* gemeten met SRH-analyse $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

Het seroprotectiepercentage*, seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de kinderen van 3 tot 8 jaar oud gemeten door SRH waren als volgt:

Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis	21 dagen na 2 ^e dosis
Seroprotectiepercentage	54% (BI: 44-65)	100% (BI: 96-100)
Seroconversiepercentage	56% (BI: 45-66)	100% (BI: 96-100)
Seroconversiefactor	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* gemeten met SRH-analyse $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

Het seroprotectiepercentage*, seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de adolescent van 9 tot 17 jaar oud gemeten door SRH waren als volgt:

Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis	21 dagen na 2 ^e dosis
Seroprotectiepercentage	59% (BI: 48-69)	100% (BI: 96-100)
Seroconversiepercentage	57% (BI: 46-67)	99% (BI: 94-100)
Seroconversiefactor	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* gemeten met SRH-analyse $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

- Ondersteunende onderzoeken

In twee dosisbepalende studies kregen 78 volwassenen een adjuvans modelvaccin (H5N3 of H9N2) toegediend. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis vaccin met de H5N3-stam (A/Duck/Singapore/97) toegediend in drie verschillende doseringen (7,5, 15 en 30 μg HA/dosis). De serummonsters werden getest tegen de oorspronkelijke H5N3-stam en tegen een aantal H5N1-isolaten.

De serologische responsen die werden verkregen met de SRH-analyse lieten zien dat 100% van de proefpersonen serumprotectie bereikte, en 100% na twee injecties met 7,5 μg serumconversie had. Het H5N3-vaccin met MF59C.1-adjuvans induceerde ook antistoffen die kruisbescherming gaven tegen de H5N1-stammen uit 1997, en bovendien ook tegen de H5N1-stammen die in 2003 en 2004 werden geïsoleerd en die enige antigenen vertonen ten opzichte van de oorspronkelijke stammen.

Tweemaal, met een interval van vier weken, werd een dosis vaccin met de H9N2-stam (A/chicken/Hong Kong/G9/97) toegediend in vier verschillende doseringen (3,75, 7,5, 15 en 30 μg HA/dosis). De serologische responsen die werden verkregen met de haemagglutinine-inhibitie-analyse (HI-analyse) lieten zien dat 92% van de proefpersonen serumprotectie bereikte en 75% na twee injecties met 7,5 μg serumconversie had.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van conventionele onderzoeken naar werkzaamheid, toxiciteit bij herhaalde doses en reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit, tonen niet-klinische gegevens, verkregen met het modelvaccin (H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans), en met een seizoensvaccin dat MF59C1 adjuvans bevat, geen speciaal gevaar voor mensen aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride,
Kaliumchloride,
Kaliumdiwaterstoffosfaat,
Dinatriumfosfaat-dihydraat,
Magnesiumchloride-hexahydraat,
Calciumchloride-dihydraat,
Natriumcitraat,
Citroenzuur,
Water voor injectie.

Zie voor het adjuvans rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

1 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml in voorgevulde spuit (type I-glas) met zuigerstop (broombutylrubber). Verpakkingen van 1 en 10 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Laat het vaccin op kamertemperatuur komen alvorens het te gebruiken. Voorzichtig schudden voor gebruik.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden verwijderd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italië.

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

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

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

2 mei 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2009

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen Bureau (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Focetria suspensie voor injectie in multidosisflacon

Pandemisch influenzavaccin (oppervlakteantigen, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Oppervlakteantigenen van influenzavirus (haemagglutinine en neuraminidase)* van de volgende stam:

A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam (X-181) 7,5 microgram** per dosering van 0,5 ml

* in eieren gekweekt

** uitgedrukt in microgram haemagglutinine.

Adjuvans MF59C.1 bevat:

squaleen	9,75 milligram
polysorbaat 80	1,175 milligram
sorbitaantrioleaat	1,175 milligram

Hulpstoffen:

thiomersal	0,05 milligram
------------	----------------

Dit vaccin voldoet aan de WHO-aanbevelingen en aan het EU-besluit met betrekking tot pandemie.

Dit is een houder die meerdere doses bevat.

Zie rubriek 6.5 voor het aantal doses per injectieflacon.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Melkwitte vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van influenza in een officieel afgekondigde pandemische situatie (zie rubrieken 4.2 en 5.1).
Pandemisch influenzavaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële richtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen doses houden rekening met doorlopende klinische onderzoeken bij gezonde patiënten waarvan de meesten een enkele dosis Focetria kregen (H1N1) en met klinische onderzoeken bij gezonde patiënten die twee doses van een versie van Focetria kregen die HA bevatte, afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Voor sommige leeftijdsgroepen zijn er beperkte gegevens (volwassenen ouder dan 60 jaar) of helemaal geen gegevens (kinderen jonger dan 6 maanden) beschikbaar, met een of beide versies van Focetria zoals uitgelegd in rubrieken 4.8 en 5.1.

Dosering:

Volwassenen (18-60 jaar):

Eén dosis van 0,5 ml op een bepaalde datum.

De momenteel beschikbare gegevens omtrent immunogeniciteit die werden verkregen drie weken na de toediening van Focetria (H1N1) in klinische onderzoeken tonen aan dat een enkele dosis voldoende is.

Indien er een tweede dosis wordt toegediend, moet er een interval van ten minste drie weken zijn tussen de eerste en de tweede dosis.

Ouderen (>60 jaar):

Een dosis van 0,5 ml op een daarvoor uitgekozen datum.

Een twee de dosis van het vaccin moet worden toegediend na een interval van minstens drie weken.

Zie rubriek 5.1.

Kinderen en jongeren tussen 9 en 17 jaar:

Een dosis van 0,5 ml op een daarvoor uitgekozen datum.

De momenteel beschikbare gegevens omtrent immunogeniciteit die werden verkregen drie weken na de toediening van Focetria (H1N1) in klinische onderzoeken tonen aan dat een enkele dosis voldoende is. Indien er een tweede dosis wordt toegediend, moet er een interval van minstens drie weken zijn tussen de eerste en de tweede dosis.

Kinderen van 3 tot 8 jaar:

Eén dosis van 0,5 ml op een daarvoor uitgekozen datum.

De voorlopige gegevens omtrent immunogeniciteit die verkregen werden bij een beperkt aantal kinderen tonen aan dat er een verdere immuniteitsreactie is op een tweede dosis van 0,5 ml toegediend na een interval van drie weken.

Bij het gebruik van een tweede dosis moet rekening worden gehouden met de informatie in rubriek 5.1

Kinderen van 6 maanden tot 35 maanden:

Een dosis van 0,5ml op een daarvoor uitgekozen datum,

Een tweede dosis moet worden toegediend na een interval van minstens drie weken.

Kinderen jonger dan 6 maanden: Op dit moment wordt vaccinatie niet aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

Personen die een eerste dosis Focetria krijgen, wordt aanbevolen de vaccinatierreeks ook af te maken met Focetria (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

De immunisatie dient te worden uitgevoerd via intramusculaire injectie bij voorkeur in de musculus deltoideus of de anterolaterale dij (afhankelijk van de spiermassa).

4.3 Contra-indicaties

Eerder opgetreden anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op een van de bestanddelen of op sporenhoeveelheden (eiwitten van eieren en kippen, ovalbumine, kanamycine en neomycinesulfaat, formaldehyde en cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB)) die in dit vaccin aanwezig zijn. Indien vaccinatie toch noodzakelijk wordt geacht, dient er in noodgevallen direct reanimatieapparatuur beschikbaar te zijn.

Zie voor bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden als u dit vaccin toedient aan personen met een bekende overgevoeligheid (anders dan anafylactische reactie) voor het werkzame bestanddeel, voor één van de hulpstoffen, voor thiomersal en voor reststoffen (eiwitten van eieren en kippen, ovalbumine, kanamycine en neomycinesulfaat, formaldehyde en cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB)).

Zoals voor alle injecteerbare vaccins geldt, moet gepaste medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar zijn in het geval van een zeldzame anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Als de pandemische situatie dit toestaat, moet immunisatie worden uitgesteld bij patiënten met een ernstige febrile ziekte of acute infectie.

Focetria mag in geen enkele omstandigheid intravasculair worden toegediend. Vandaar dat er geen gegevens bekend zijn voor subcutaan toegediende Focetria. Artsen moeten dus de voordelen en de mogelijke risico's afwegen wanneer ze het vaccin toedienen aan personen die lijden aan trombocytopenie of een andere bloedziekte die een contra-indicatie vormt voor intravasculaire toediening, tenzij het voordeel zwaarder weegt dan het risico op een bloeding.

De antistofrespons kan bij patiënten met endogene of iatrogene immuunsuppressie onvoldoende zijn.

Het is mogelijk dat niet bij alle gevaccineerden een beschermende respons wordt opgewekt (zie rubriek 5.1).

Indien een tweede dosis moet worden toegediend, moet men er rekening mee houden dat er geen gegevens betreffende veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid beschikbaar zijn om de uitwisselbaarheid van Focetria met andere H1N1 pandemische vaccins te ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gegevens over gelijktijdige toediening van Focetria met een subunit seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans vaccins aan volwassenen tussen 18 en 60 jaar, wezen niet op enige interferentie in de immuunrespons op Focetria. De immuunrespons op seizoensantigenen was bevredigend. De toediening werd niet gekoppeld aan een hoger percentage lokale of systemische reacties in vergelijking met de toediening van enkel Focetria.

Hetzelfde onderzoek toonde aan dat voorgaande toediening van seizoensinfluenzavaccins met en zonder adjuvans aan volwassenen en ouderen niet interfereert met de immuunrespons op Focetria. Bijgevolg geven de gegevens aan dat Focetria gelijktijdig mag worden toegediend met seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans (waarbij de injectie in het andere been of de andere arm wordt toegediend).

Er zijn geen gegevens over gelijktijdige toediening van Focetria met andere vaccins.

Indien gelijktijdige toediening met een ander vaccin wordt overwogen, dient de immunisatie te worden gegeven in een andere arm of een ander been. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de bijwerkingen in dat geval sterker kunnen zijn.

Na vaccinatie tegen influenza kunnen er fout-positieve serologische testuitslagen waargenomen worden bij de ELISA-test op antistoffen tegen het humaan immuundeficiëntievirus-1 (HIV-1), het hepatitis C-virus en in het bijzonder HTLV-I. In dat geval is de westernblottechniek negatief. Deze voorbijgaande, fout-positieve uitslagen kunnen worden veroorzaakt door IgM-productie in respons op het vaccin.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Focetria tijdens de zwangerschap. Gegevens van zwangere vrouwen die gevaccineerd zijn met verschillende geïnactiveerde

seizoensvaccins zonder adjuvans wijzen niet in de richting van misvormingen of foetale of neonatale toxiciteit.

Een studie met dieren met het H5N1 simulatievaccin toont geen reproductieve toxiciteit aan (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Focetria tijdens de zwangerschap kan in overweging worden genomen als dit noodzakelijk wordt geacht, waarbij rekening moet worden gehouden met de officiële aanbevelingen.

Focetria mag worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

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

Een aantal van de effecten die worden genoemd in rubriek 4.8 “Bijwerkingen” kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

- Klinische onderzoeken

De gerapporteerde bijwerkingen worden vermeld volgens de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$),

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

Volwassenen en ouderen

In een doorlopend klinisch onderzoek kregen 134 volwassenen en 123 ouderen een dosis 7,5µg Focetria (H1N1) pandemisch vaccin toegediend. Het veiligheidsprofiel van Focetria was soortgelijk aan dat van de H5N1 modelvaccins. De meeste reacties waren mild van aard en van korte duur. De incidentie van symptomen die waargenomen werd bij patiënten ouder dan 60 was gewoonlijk lager dan die bij patiënten in de leeftijdsgroep 18-60 jaar

Zeer vaak:

Pijn, verharding en erythemen, myalgie, hoofdpijn, zweten en vermoeidheid.

In klinische onderzoeken met verschillende formuleringen (H5N3, H9N2 en H5N1) werd bij ongeveer 3400 patiënten het kandidaatvaccin toegediend.

De meeste reacties waren mild van aard, van korte duur en kwalitatief vergelijkbaar met de reacties die worden geïnduceerd door conventionele seizoensinfluenzavaccins. Het is algemeen geaccepteerd dat het adjuvanseffect, dat leidt tot verhoogde immunogeniciteit, gepaard gaat met een iets hogere frequentie van lokale reacties (voornamelijk lichte pijn) vergeleken met conventionele influenzavaccins zonder adjuvans. Vergeleken met de eerste vaccinatie traden er na de tweede vaccinatie minder reacties op.

Bijwerkingen in klinische onderzoeken met het modelvaccin staan hieronder vermeld (zie voor meer informatie over modelvaccins en Focetria rubriek 5.1).

De incidentie van symptomen die zijn waargenomen bij personen ouder dan 60 jaar was lager dan die bij de populatie van 18-60 jaar.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Zelden: stuipen

Huidaandoeningen en aandoeningen van het onderhuidse weefsel

Vaak: zweten

Soms: urticaria

Zelden: zwelling van de oogleden

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: myalgie

Vaak: artralgie

Gastro-intestinale aandoeningen

Vaak: misselijkheid

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: zwelling van de injectieplaats, pijn aan de injectieplaats, verharding van de injectieplaats, roodheid op de injectieplaats, vermoeidheid, malaise en beven

Vaak: , ecchymose op de injectieplaats, koorts,

Soms: influenza-achtige ziekte

Zelden: anafylaxe

Deze vaak voorkomende reacties verdwijnen doorgaans zonder behandeling binnen 1-2 dagen.

Kinderen en adolescenten van 6 maanden tot 17 jaar

Klinische onderzoeken met Focetria (H1N1)

Voorlopige veiligheidsgegevens na de eerste dosis bij kinderen en adolescenten suggereren een veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel voor het H5N1 modelvaccin.

De gegevens van 95 kinderen en adolescenten van 9-17 jaar oud die een formulering toegediend kregen van 7,5µg toonden dat 67% van de proefpersonen minstens één bijwerking van gelijk welke aard meldde tijdens de week volgend op de eerste vaccinatie, 60% van de proefpersonen meldde lokale reacties op de injectieplaats en 38% van de proefpersonen meldde systemische reacties. De gegevens van 87 kinderen van 3-8 jaar oud die een formulering toegediend kregen van 7,5µg toonden dat 67% van de proefpersonen minstens één bijwerking van gelijk welke aard meldde , 56% van de proefpersonen meldde lokale reacties op de injectieplaats en 34% meldde systemische reacties.

Zeer vaak gemelde reacties bij kinderen en adolescenten van 3 tot 17 jaar:

pijn, verharding en erythma, malaise, myalgie, hoofdpijn en vermoeidheid.

Er werd door 2% van de proefpersonen van 9-17 jaar oud en door 5% van de proefpersonen van 3-8 jaar oud koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) gemeld. Geen van deze proefpersonen had meer dan $\geq 40^{\circ}\text{C}$ koorts.

De gegevens bij kinderen en adolescenten van 3-17 jaar lijken te wijzen op een lichte daling van de reactogeniciteit na de tweede dosis, zonder verhoging van het koortspercentage.

Klinische onderzoeken met het H5N1 modelvaccin.

Er is een klinisch onderzoek uitgevoerd met een H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C-1-adjuvans bij 471 kinderen van 6 maanden tot 17 jaar oud. Twee doses vaccin met H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) bij een dosering van 7,5 µg haemagglutinine [HA]/dosis met MF59C-1-adjuvans werden toegediend met een interval van drie weken. Het effect van de toediening van een booster dosis 12 maanden na de tweede dosering is ook geëvalueerd.

Lokale en systemische reactogeniciteit werden gecontroleerd gedurende de week na de toediening van het vaccin. Lokale reacties waren frequenter bij de toedieningen die volgden op de eerste toediening, op elke leeftijd.

De meeste systemische reacties traden op binnen 3 dagen na vaccinatie en waren van voorbijgaande aard en mild, en van gemiddelde hevigheid.

In deze leeftijdsgroepen was de frequentie van de reacties per dosis hoger dan de frequentie die gerapporteerd werd voor volwassenen en ouderen. Ook werd een hogere frequentie van koorts $>39,0^{\circ}\text{C}$ waargenomen.

Systemische bijwerkingen die zeer vaak werden gerapporteerd per dosis binnen de leeftijdsgroep van 6 maanden - 35 maanden waren geïrriteerdheid, ongewoon huilen, slaperigheid, diarree en verandering in eetgewoontes. Bij kinderen omvatten de zeer vaak optredende systemische bijwerkingen hoofdpijn, vermoeidheid. Bij de adolescenten waren de zeer vaak optredende bijwerkingen: algehele malaise, myalgie, hoofdpijn, vermoeidheid, zweten, misselijkheid, koude rillingen.

Percentages van deelnemers met gevraagde en ongevraagde reacties staan hieronder:

	Injectie 1	Injectie 2
Peuters (6 -35 maanden)	N=145	N=138
Lokaal	47%	46%
Systemisch	59%	51%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Andere bijwerkingen	54%	49%
Kinderen (3-8 jaar)	N=96	N=93
Lokaal	66%	58%
Systemisch	32%	33%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Andere bijwerkingen	36%	31%
Adolescenten (9-17 jaar)	N=93	N=91
Lokaal	81%	70%
Systemisch	69%	52%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Andere bijwerkingen	30%	27%

- Post-marketing bewaking

Focetria (H1N1)

Naast de bijwerkingen die tijdens de klinische proeven gemeld werden, werden de volgende gemeld tijdens de post-marketing ervaring met Focetria H1N1:

Huidaandoeningen en aandoeningen van het onderhuidse weefsel

Gegeneraliseerde huidreacties, waaronder pruritus, urticaria en niet-specifieke huiduitslag; angio-oedeem.

Gastro-intestinale aandoeningen

Gastro-intestinale aandoeningen zoals misselijkheid, braken en diarree.

Zenuwstelselaandoeningen

Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, syncope. Neurologische aandoeningen, zoals neuralgie, paresthesie, convulsies en neuritis.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties, anafylaxis, inclusief dyspneu, bronchospasma, laryngeaal oedeem, in zeer zeldzame gevallen tot een shock leidend.

Daarnaast werden op basis van post-marketing bewaking van trivalente seizoensvaccins in alle leeftijdsgroepen en met het trivalente seizoensvaccin met adjuvans MF59, met dezelfde samenstelling als Focetria (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met MF59C.1 als adjuvans), waarbij vergunning is verleend voor gebruik bij personen ouder dan 65 jaar de volgende bijwerkingen gemeld:

Zelden:

Voorbijgaande trombocytopenie.

Zeer zelden:

Vasculitis met voorbijgaande nieraandoeningen en exudatief erythema multiforme.
Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis en guillain-barrésyndroom.

Thiomersal:

Dit geneesmiddel bevat thiomersal (een organische kwikverbinding) als conserveermiddel, daarom kunnen mogelijk sensibilisatiereacties optreden (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccin, ATC-code: J07BB02

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “Uitzonderlijke Omstandigheden”.

Het Europees Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal regelmatig eventuele nieuwe informatie die beschikbaar komt beoordelen en zonodig zal deze bijsluiters worden aangepast.

Modelvaccins bevatten influenza-antigenen die verschillen van die van de momenteel circulerende influenzavirussen. Deze antigenen kunnen worden beschouwd als ‘nieuwe’ antigenen. Hiermee wordt een situatie gesimuleerd waarin de doelpopulatie voor de vaccinatie immunologisch naïef is.

De gegevens die met een modelvaccin worden verkregen, zullen een vaccinatiestrategie ondersteunen die waarschijnlijk gebruikt gaat worden voor het pandemische vaccin: gegevens over de klinische immunogeniciteit, veiligheid en reactogeniciteit die worden verkregen met modelvaccins zijn relevant voor de pandemische vaccins.

Klinische studies met Focetria tonen momenteel het volgende:

- Beschikbare veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens verkregen na toediening van één of twee doses Focetria (H1N1) aan gezonde kinderen en adolescenten tussen 3 en 17 jaar oud, en aan gezonde volwassenen, met inbegrip van ouderen.

Klinische studies met een versie van Focetria die HA bevat afgeleid van A/Vietnam/1994/2004 (H5N1), toegediend op Dag 1 en Dag 22 tonen momenteel het volgende:

- Veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens bij gezonde kinderen en adolescenten tussen de 6 maanden en de 17 jaar en volwassenen met inbegrip van ouderen.

Immuunreactie op Focetria (H1N1)

- Onderzoeken met volwassenen en ouderen

Onderstaande tabel toont de immunogeniciteitsresultaten na toediening van 7,5µg Focetria (H1N1) pandemisch vaccin uit de doorlopende klinische studie bij volwassenen en ouderen.

Het seroprotectiepercentage*, het seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistof voor A/H1N1 bij volwassen en oudere patiënten door HI-analyse na toediening van één enkele dosis van 7,5µg Focetria zijn als volgt:

Anti-HA-antistof	Volwassenen (18-60 jaar)		Ouderen (>60 jaar)	
	Totaal N=132	Seronegatief bij baseline N = 50	Totaal N=122	Seronegatief bij baseline N = 27
Seroprotectiepercentage (dag 22)	96% (95% BI: 91-99)	98 % (95% BI: 89-100)	72% (95% BI: 63-80)	56% (95% BI: 35-75)
GMR (dag 22 tot dag 1)	18 (95% BI: 13-24)	65 (95% BI: 41-103)	4 (95% BI: 3.12- 5.13)	9,58 (95% BI: 5,86-16)
Seroconversie of significante verhoging (dag 22)	88% (95% BI: 81-93)	98% (95% BI: 89-100)	43% (95% BI: 34-52)	56% (95% BI: 35-75)

* gemeten door HI-analyse

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van HI

Bij de ouderen bedroeg de proportie seronegatieve patiënten die seroprotectie vertoonden ten gevolge van één dosis Focetria 56%, terwijl 77% van de seropositieve patiënten seroprotectie vertoonde. Het seroconversiepercentage bij de seropositieve patiënten bedroeg 39%.

- Onderzoeken met kinderen

Het seroprotectiepercentage*, het seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistof voor H1N1 bij kinderen en adolescenten van 9 tot 17 jaar door HI-analyse na toediening van één enkele dosis 7,5µg Focetria zijn als volgt:

Anti-HA-antistof	Kinderen en adolescenten (9-17 jaar)	
	Totaal N=94 [^]	Seronegatief bij baseline N=54
Seroprotectiefactor (Dag 22)	97% (95% BI: 91-99)	94% (95% BI: 85-99)
GMR (Dag 22 tot Dag 1)	59 (95% BI: 38-91)	90 (95% BI: 53-153)
Seroconversie of Significante Verhoging (Dag 22)	95% (95% BI: 88-98)	94% (95% BI: 85-99)

* gemeten door HI-analyse

** geometrische verhoudingen van HI

[^] Dezelfde studie zal bijkomende gegevens leveren

De beschikbare gegevens over reacties op een tweede dosis toegediend na een interval van drie weken toonden een toename in algemene GMT van 718 tot 972 (N=82) en een toename in GMT van 457 tot 790 bij kinderen die seronegatief waren bij baseline (N=48).

Het seroprotectiepercentage*, het seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen voor H1N1 bij kinderen van 3-8 jaar door HI-analyse na toediening van één enkele dosis van 7,5 µg Focetria waren als volgt:

Anti-HA-antistof	Kinderen (3-8 jaar)	
	Totaal N=85	Seronegatief bij baseline N=59
Seroprotectiepercentage (Dag 22)	100% (95%BI: 96-100)	100% (95%BI: 94-100)
GMR (Dag 22 tot Dag 1)	29 (95%BI: 19-44)	44 (95%BI: 30-65)
Seroconversie of significante verhoging (Dag	99% (95%BI: 94-100)	100% (95%BI: 94-100)

22)		
-----	--	--

De beperkte gegevens die beschikbaar zijn over de reacties op een tweede dosis toegediend na een interval van drie weken tonen een toename in de algemene GMT van 281 tot 667 (N=41) en een toename in GMT van 218 tot 733 bij kinderen die seronegatief waren bij baseline (N=30).

Immuunreactie op modelvaccin H5N1:

- Onderzoeken met volwassenen en ouderen

Er werd een klinisch onderzoek uitgevoerd met een H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans bij 486 gezonde volwassen vrijwilligers. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een vaccin met de H5N1-stam (A/Vietnam/1194/2004) toegediend (7,5 µg haemagglutinine [HA]/dosis) met MF59C.1-adjuvans.

Het seroprotectiepercentage*, seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de volwassenen gemeten door SRH waren als volgt:

Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis	21 dagen na 2 ^e dosis
Seroprotectiepercentage	41% (95% BI: 33-49)	86% (95% BI: 79-91)
Seroconversiepercentage	39% (95% BI: 31-47)	85% (95% BI: 79-91)
Seroconversiefactor**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* gemeten met SRH-analyse $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

Het seroprotectiepercentage*, seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de ouderen gemeten door SRH waren als volgt:

Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis	21 dagen na 2 ^e dosis
Seroprotectiepercentage	53% (95% BI: 42-64)	81% (95% BI: 71-89)
Seroconversiepercentage	45% (95% BI: 34-56)	71% (95% BI: 60-81)
Seroconversiefactor**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* gemeten met SRH-analyse $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

De beperkte gegevens over de persistentie van antistoffen bij met het H5N1 modelvaccin geïmmuniseerde ouderen toonden aan dat 50% van de patiënten na zes maanden seroprotectie vertoonde.

Kruisreactiviteit van sterk pathogene varianten van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bij personen van 18 jaar en ouder.

Immunogeniciteitanalyses werden uitgevoerd voor influenza A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clade 2.2) met HI, SRH en MN, en voor influenza A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) met HI en MN, op sera die 3 weken na de tweede vaccinatie (dag 43) en 3 weken na de boostervaccinatie (dag 223) verzameld werden.

In beide leeftijdsgroepen waren de responsen op de heterologe stammen sterk verhoogd na de boostervaccinatie met het modelvaccin in alle gebruikte analyses.

Onderzoeken met kinderen

Er werd een klinisch onderzoek uitgevoerd met een H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans bij 471 kinderen van 6 maanden tot 17 jaar oud. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een vaccin met H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) toegediend in een dosering van 7,5 µg haemagglutinine [HA]/dosis met MF59C.1-adjuvans.

Het seroprotectiepercentage*, seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de peuters van 6 tot 35 maanden oud gemeten door SRH waren als volgt:

Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis	21 dagen na 2 ^e dosis
Seroprotectiepercentage	47% (BI: 38-55)	100% (BI: 97-100)
Seroconversiepercentage	44% (BI: 36-53)	98% (BI: 95-100)
Seroconversiefactor	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* gemeten met SRH-analyse $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

Het seroprotectiepercentage*, seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de kinderen van 3 tot 8 jaar oud gemeten door SRH waren als volgt:

Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis	21 dagen na 2 ^e dosis
Seroprotectiepercentage	54% (BI: 44-65)	100% (BI: 96-100)
Seroconversiepercentage	56% (BI: 45-66)	100% (BI: 96-100)
Seroconversiefactor	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* gemeten met SRH-analyse $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

De seroprotectiepercentage*, seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de adolescent van 9 tot 17 jaar oud gemeten door SRH waren als volgt:

Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis	21 dagen na 2 ^e dosis
Seroprotectiepercentage	59%(BI: 48-69)	100% (BI: 96-100)
Seroconversiepercentage	57% (BI: 46-67)	99% (BI: 94-100)
Seroconversiefactor	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* gemeten met SRH-analyse $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

- Ondersteunende onderzoeken

In twee dosisbepalende studies kregen 78 volwassenen een adjuvans modelvaccin (H5N3 of H9N2) toegediend. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis vaccin met de H5N3-stam (A/Duck/Singapore/97) toegediend in drie verschillende doseringen (7,5, 15 en 30 µg HA/dosis). De serummonsters werden getest tegen de oorspronkelijke H5N3-stam en tegen een aantal H5N1-isolaten.

De serologische responsen die werden verkregen met de SRH-analyse lieten zien dat 100% van de proefpersonen serumprotectie bereikte, en 100% na twee injecties met 7,5 µg serumconversie had. Het H5N3-vaccin met MF59C.1-adjuvans induceerde ook antistoffen die kruisbescherming gaven tegen de H5N1-stammen uit 1997, en bovendien ook tegen de H5N1-stammen die in 2003 en 2004 werden geïsoleerd en die enige antigene drift vertonen ten opzichte van de oorspronkelijke stammen.

Tweemaal, met een interval van vier weken, werd een dosis vaccin met de H9N2-stam (A/chicken/Hong Kong/G9/97) toegediend in vier verschillende doseringen (3,75, 7,5, 15 en 30 µg HA/dosis). De serologische responsen die werden verkregen met de haemagglutinine-inhibitie-analyse (HI-analyse) lieten zien dat 92% van de proefpersonen serumprotectie bereikte en 75% na twee injecties met 7,5 µg serumconversie had.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van conventionele onderzoeken naar werkzaamheid, toxiciteit bij herhaalde doses en reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit, tonen niet-klinische gegevens, verkregen met het modelvaccin (H5N1 vaccin met MF59C.1 adjuvans) en met een seizoensvaccin dat MF59C.1-adjuvans bevat, geen speciaal gevaar voor mensen aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride,
Kaliumchloride,
Kaliumdiwaterstoffosfaat,
Dinatriumfosfaat-dihydraat,
Magnesiumchloride-hexahydraat,
Calciumchloride-dihydraat,
Natriumcitraat,
Citroenzuur,
Thiomersal,
Water voor injectie.

Zie voor het adjuvans rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

1 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5,0 ml in injectieflacon met 10 doses (type I-glas) met stop (halobutylrubber). Verpakkingen van 10x.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Schud de flacon met meerdere doses voorzichtig elke keer voordat u een spuit vult met een dosis (0,5 ml) van het vaccin.

Laat het vaccin in de spuit op kamertemperatuur komen alvorens het toe te dienen.

Hoewel Focetria in multidosis flacons een bewaarmiddel bevat dat microbiële groei afremt, is de gebruiker ervoor verantwoordelijk om het risico van contaminatie van de multidosis flacon tijdens de afname van elke dosis te minimaliseren.

Noteer de datum en de tijd van eerste dosisafname op het label van de flacon.

Bewaar de multidosisflacon tussen de gebruiksbeurten door op de aanbevolen bewaar temperatuur tussen 2°C en 8°C (36°F tot 46°F). De multidosisflacon moet bij voorkeur opgebruikt worden binnen 24 uur na de eerste afname.

Er zijn ook voorlopige gegevens beschikbaar die suggereren dat multidosisflacons volledig opgebruikt kunnen worden binnen 72 uur na de eerste afname, hoewel dergelijke lange bewaarperiodes geen voorkeuroptie zouden mogen zijn.

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

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italië.

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

EU/1/07/385/004

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

02 mei 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2009

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen Bureau (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
- C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

A. FABRIKANTEN VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van het biologisch werkzame bestanddeel

(Fabrikant verantwoordelijk voor de monovalent samengevoegde oogsten, vóór de finale filtratie):

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Via Fiorentina, 1 – 53100 Siena

Italië

(Fabrikant verantwoordelijk voor de finale filtratie van monovalente samengevoegde oogst):

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)

Italië

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)

Italië

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

Focetria kan alleen in de handel worden gebracht als er een officiële WGO/EU-declaratie bestaat van een influenzapandemie, op voorwaarde dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voor Focetria rekening houdt met de officieel verklaarde pandemische stam.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- De MAH maakt afspraken met lidstaten over maatregelen om de identificatie en opspoorbaarheid van het A/H1N1 pandemische vaccin dat aan elke patiënt wordt toegediend mogelijk te maken, teneinde medicatiefouten te minimaliseren en patiënten en beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg te ondersteunen bij het rapporteren van bijwerkingen. Hier kan ook bij horen dat de MAH stickers met naam en partijnummer levert bij elk vaccinverpakking.
- De MAH maakt afspraken met de lidstaten over mechanismen om patiënten en beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg continu toegang te geven tot bijgewerkte informatie over Focetria.
- De MAH maakt afspraken met de lidstaten over het leveren van gerichte communicatie aan beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg over de volgende punten:
 - De juiste manier om het vaccin te prepareren alvorens het toe te dienen.

- Bijwerkingen die geprioriteerd moeten worden voor rapportage, te weten dodelijke en levensbedreigende bijwerkingen, onverwachte ernstige bijwerkingen, bijwerkingen van bijzonder belang (AESI).
 - De gegevenselementen die minimaal moeten worden doorgegeven in veiligheidsrapporten over individuele gevallen teneinde de evaluatie en identificatie van het vaccin dat aan elke persoon wordt toegediend mogelijk te maken, inclusief de naam, de fabrikant en het partijnummer van het vaccin.
 - Indien er een specifiek meldingssysteem is ingericht, hoe bijwerkingen gemeld moeten worden.
- **ANDERE VOORWAARDEN**

Officiële partijvrijgifte: overeenkomstig artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EC als aangepast zal de officiële partijvrijgifte worden uitgevoerd door een laboratorium van de Staat of een daartoe aangewezen laboratorium.

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De MAH dient na te gaan of het systeem van geneesmiddelenbewaking, zoals beschreven in versie 10.1 (gedateerd 31 augustus 2009) in module 1.8.1 van de aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen, actief is en functioneert voor het product in de handel wordt gebracht en zolang als het product wordt gebruikt.

PSUR voorlegging tijdens de influenzapandemie:

Tijdens een pandemische situatie volstaat de frequentie van het voorleggen van *Periodic Safety Update Reports (PSURs)* gespecificeerd in Artikel 24 van reglement (EC) nr. 726/2004 niet voor het opvolgen van de veiligheid van een pandemisch vaccin waarvoor hoge blootstellingsgehalten worden verwacht binnen een korte tijdsperiode. Een dergelijke situatie vereist een snelle aangifte van veiligheidsinformatie die de grootste implicatie kan hebben voor de baten/risicoverhouding bij een pandemie. Een snelle analyse van aanvullende veiligheidsinformatie, met het oog op de mate van blootstelling, is cruciaal voor regulatorische beslissingen en bescherming van de bevolking die zal worden gevaccineerd. De MAH zal maandelijks een vereenvoudigd *Periodic Safety Update Report (PSUR)* indienen met tijdslijnen, indeling en inhoud zoals beschreven in de CHMP Recommendation for the Pharmacovigilance Plan als onderdeel van het risicomanagementplan dat moet worden ingediend bij de aanvraag voor marktautorisatie voor een pandemisch influenzavaccin (EMEA-359381/2009) en alle volgende updates

Risicomanagementplan

De MAH voert de studies en de bijkomende geneesmiddelenbewaking uit die gedetailleerd zijn weergegeven in het Geneesmiddelenbewakingsplan, zoals is overeengekomen in versie RMPv1.3 (gedateerd 18 september 2009) van het risicomanagementplan (RMP), gepresenteerd in module 1.8.2 van de aanvraag voor marktautorisatie en alle volgende updates van het RMP, die zijn goedgekeurd door de CHMP.

C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient het navolgende onderzoeksprogramma binnen de daarvoor aangegeven termijn af te ronden. De resultaten hiervan zullen de basis vormen van de continue herbeoordeling van de baten/risicoverhouding.

Klinisch	<p>De MAH verplicht zich tot het beschikbaar maken van beknopte rapporten van de hieronder vermelde studies uitgevoerd bij volwassenen:</p> <p>Gegevens over veiligheid en immunogeniciteit:</p> <p>Studie V111_04: - dag 2 na vaccinatie</p>	11 januari 2010
Klinisch	<p>De MAH verplicht zich tot het beschikbaar maken van beknopte rapporten voor de hieronder vermelde studies uitgevoerd bij kinderen:</p> <p>Gegevens over veiligheid en immunogeniciteit</p> <p>Studie V111_03 - dag 2 na vaccinatie cohort 1&2 (kinderen 3-17 jaar)</p> <p>- dag 1 na vaccinatie cohort 3 (kinderen 12-35 maanden)</p> <p>- dag 2 na vaccinatie cohort 3 (kinderen 12-35 maanden)</p> <p>- dag 1 na vaccinatie cohort 4 (kinderen 6-11 maanden)</p> <p>- dag 2 na vaccinatie cohort 4 (kinderen 6-11 maanden)</p>	<p>29 januari 2010</p> <p>29 januari 2010</p> <p>22 februari 2010</p> <p>26 februari 2010</p> <p>26 maart 2010</p>
Klinisch	De MAH verplicht zich het overleggen van de resultaten van de werkzaamheidsstudie	De resultaten van studies moeten worden bekendgemaakt binnen twee weken nadat deze beschikbaar zijn gekomen.
Geneesmiddelenbewaking	De MAH zal de resultaten indienen van een prospectieve cohortstudie bij minstens 9.000 patiënten in verschillende leeftijdsgroepen, inclusief immuungecompromitteerde patiënten in verschillende leeftijdsgroepen, in overeenstemming met het protocol dat is ingediend met het Risicomanagementplan. Er zullen Observed-to-Expected analyses worden uitgevoerd.	De tussentijdse en eindresultaten moeten worden ingediend in overeenstemming met het protocol.
Geneesmiddelenbewaking	De MAH verplicht zich tot het overleggen de resultaten van een zwangerschapsregistratiestudie.	De resultaten moeten worden aangeleverd in het vereenvoudigde

		PSUR.
--	--	-------

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS VOOR SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Focetria suspensie voor injectie in voorgevulde spuit

Pandemisch influenzavaccin (oppervlakte-antigenen, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén dosis van 0,5ml bevat: werkzame bestanddelen: oppervlakteantigenen van influenzavirus (haemagglutinine en neuraminidase), gekweekt in eieren en met MF59C.1 als adjuvans, van de volgende stam:

A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam (X-181) 7,5 microgram haemagglutinine

Adjuvans: MF59C.1 emulsie van olie in water, met squaleen als de oliefase, gestabiliseerd met polysorbaat 80 en sorbitaantrioleaat in een citraatbuffer.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumfosfaat-dihydraat, magnesiumchloride-hexahydraat, calciumchloride-dihydraat, natriumcitraat, citroenzuur, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie.

1 x voorgevulde spuit met enkele dosis van 0,5 ml
10 x voorgevulde spuiten met enkele dosis van 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Moet worden toegediend in de musculus deltoideus.

Waarschuwing: Niet intravasculair injecteren.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Laat het vaccin op kamertemperatuur komen alvorens het te gebruiken. Voorzichtig schudden voor gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Afvoeren in overeenstemming met de plaatselijke vereisten.

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italië.

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

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN DOOS VOOR INJECTIEFLACON MET 10 DOSES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Focetria suspensie voor injectie in multidosisflacon

Pandemisch influenzavaccin (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén dosis van 0,5ml bevat: werkzame bestanddelen: oppervlakteantigenen van influenzavirus (haemagglutinine en neuraminidase), gekweekt in eieren en met MF59C.1 als adjuvans, van de volgende stam:

A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam (X-181) 7,5 microgram haemagglutinine

Adjuvans: MF59C.1 emulsie van olie in water, met squaleen als de oliefase, gestabiliseerd met polysorbaat 80 en sorbitaantrioleaat in een citraatbuffer.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumfosfaat-dihydraat, magnesiumchloride-hexahydraat, calciumchloride-dihydraat, natriumcitraat, citroenzuur, thiomersal, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie.

Injectieflacons

10 x 10 doses van 0,5 ml vaccin (5 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Moet intramusculair worden toegediend in de musculus deltoideus.

Waarschuwing: Niet intravasculair injecteren.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Laat het vaccin op kamertemperatuur komen alvorens het te gebruiken. Voorzichtig schudden voor gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Afvoeren in overeenstemming met de plaatselijke vereisten.

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italië.

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

EU/1/07/385/004

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR SPUIT

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

Focetria injectie
Pandemisch influenzavaccin
Intramusculair gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Schudden voor gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast.
Novartis V&D S.r.l.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR INJECTIEFLACON MET 10 DOSES

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

Focetria injectie
Pandemisch influenzavaccin
Intramusculair gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voorzichtig schudden voor gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Multidosisflacon (5 ml)

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast.
Novartis V&D S.r.l.

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Focetria suspensie voor injectie, in voorgevulde spuit

Pandemisch influenzavaccin (H1N1) (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans)

Voor de meest recente informatie kunt u de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) raadplegen: <http://www.ema.europa.eu>

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u dit geneesmiddel krijgt.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Focetria en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Focetria krijgt
3. Hoe wordt Focetria toegediend
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Focetria
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS FOCETRIA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Focetria is een vaccin om pandemische influenza (griep) te voorkomen.

Pandemische griep is een type influenza dat zich om de zoveel decennia voordoet en zich snel verspreidt over de wereld. De symptomen van pandemische influenza lijken op die van een gewone griep, maar kunnen ernstiger zijn.

Wanneer iemand het vaccin krijgt toegediend, zal het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam) zijn eigen bescherming (antistoffen) tegen de ziekte aanmaken. Geen van de bestanddelen van het vaccin kan griep veroorzaken.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U FOCETRIA KRIJGT

U zou Focetria niet moeten krijgen

- als u eerder een plotselinge, levensbedreigende allergische reactie hebt gehad op een bestanddeel van Focetria (deze staan opgesomd aan het einde van de bijsluiter) of voor één van de volgende stoffen die in kleine resthoeveelheden aanwezig kunnen zijn: eiwitten van eieren en kippen, ovalbumine, formaldehyde, kanamycine en neomycinesulfaat (antibiotica), of cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB). Tekenen van een allergische reactie kunnen zijn jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van gezicht of tong. In geval van een pandemie kan het toch nodig zijn dat u het vaccin krijgt, onder voorwaarde dat de juiste medische behandeling onmiddellijk beschikbaar is in geval van een allergische reactie.

Als u twijfels hebt, spreek dan met uw arts of verpleegkundige voordat u het vaccin krijgt toegediend.

Wees extra voorzichtig met Focetria

- als u eerder een allergische reactie hebt gehad anders dan een plotselinge, levensbedreigende allergische reactie op een bestanddeel van het vaccin, op thiomersal (alleen voor de variant in een flacon met meerdere doses), voor eiwitten in eieren en kippen, ovalbumine, formaldehyde, kanamycine en neomycinesulfaat (antibiotica), of cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB). (raadpleeg rubriek 6. voor meer informatie).

- als u een ernstige infectie en verhoogde temperatuur hebt (meer dan 38°C). In dat geval zal uw vaccinatie meestal worden uitgesteld totdat u zich beter voelt. Een lichte infectie zoals een koutje zou geen probleem moeten zijn, maar uw arts of verpleegkundige dient u in dat geval te adviseren of u gevaccineerd kunt worden met Focetria.
- als u een bloedtest moet ondergaan voor onderzoek naar een infectie met bepaalde virussen. In de eerste paar weken na vaccinatie met Focetria kan het voorkomen dat de resultaten van dergelijke testen niet correct zijn. Vertel de arts die een dergelijke test wil uitvoeren dat u onlangs Focetria toegediend hebt gekregen.

Als een van deze situaties voor u geldt, VERTEL DIT DAN UW ARTS OF VERPLEEGKUNDIGE, omdat vaccinatie in zo'n geval mogelijk wordt afgeraden of moet worden uitgesteld.

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een bloedziekte heeft of makkelijk blauwe plekken oploopt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Vertel het uw arts tevens als u onlangs een ander vaccin toegediend hebt gekregen.

Focetria kan gelijktijdig worden gegeven met een type seizoensinfluenzavaccin genaamd subunit-vaccin zonder adjuvans. De injectie wordt dan in het andere been of in de andere arm gegeven.

Er is geen informatie over toediening van het vaccin Focetria met andere vaccins. Als tegelijk toch ook een ander vaccin moet worden gegeven, dan moet de injectie in een andere arm of in een ander been worden gegeven. In zulke gevallen dient u zich ervan bewust te zijn dat de bijwerkingen sterker kunnen zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel het uw arts als u zwanger bent, vermoedt dat u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden. U dient dan te bespreken met uw arts of u Focetria mag krijgen.

Het vaccin kan worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Een aantal van de effecten die worden genoemd in rubriek 4. "Mogelijke bijwerkingen" kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

Belangrijke informatie over enkele van de bestanddelen van Focetria

Dit vaccin in een multidosisflacon bevat thiomersal als conserveringsmiddel en het is mogelijk dat u een allergische reactie krijgt. Vertel uw arts welke allergieën u hebt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) en minder dan 1mmol kalium (39mg) per dosis van 0,5 ml en is dus feitelijk natrium- en kaliumvrij.

3. HOE WORDT FOCETRIA TOEGEDIEND

Uw arts of verpleegkundige dient het vaccin toe volgens de officiële aanbevelingen. Het vaccin wordt geïnjecteerd in een spier (meestal in de bovenarm).

Volwassenen

Er wordt een dosis (0,5ml) van het vaccin gegeven

Klinische gegevens doen vermoeden dat één enkele dosis voldoende is. Wanneer een tweede dosis wordt toegediend, moet er een interval van ten minste drie weken zijn tussen de eerste en de tweede dosis.

Ouderen:

Een dosis (0,5ml) van het vaccin en een tweede dosis van 0,5ml ten minste drie weken daarna.

Kinderen en adolescenten tussen de 3-17 jaar:

Uzelf of uw kind krijgt een dosis van 0,5ml vaccin toegediend.

De beschikbare klinische gegevens doen vermoeden dat één enkele dosis voldoende kan zijn. Wanneer een tweede dosis wordt toegediend, moet er een interval van ten minste drie weken zijn tussen de eerste en de tweede dosis.

Kinderen van 6 tot 35 maanden:

Uzelf of uw kind krijgt een dosis van 0,5 ml vaccin toegediend. Een tweede dosis van 0,5 ml vaccin kan na een interval van ten minste drie weken worden toegediend.

Kinderen jonger dan 6 maanden:

Op dit moment wordt vaccinatie voor deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

Wanneer een eerste dosis Focetria wordt gegeven, wordt aanbevolen opnieuw Focetria (en geen ander vaccin tegen H1N1) te gebruiken voor het afronden van het vaccinatie-reeks.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Focetria bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Allergische reacties kunnen optreden na vaccinatie, in zeldzame gevallen kunnen deze leiden tot shock. Artsen zijn zich bewust van deze mogelijkheid en kunnen in zulke gevallen een spoedbehandeling geven.

In de klinische studies met het vaccin waren de meeste bijwerkingen mild en van korte duur. De bijwerkingen zijn over het algemeen gelijk aan die welke samenhangen met het vaccin voor seizoensgriep.

De frequentie van de mogelijke bijwerkingen die hieronder vermeld staan, is als volgt gedefinieerd:
zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
vaak (bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)
soms (bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)
zelden (bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)
zeer zelden (bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

De bijwerkingen die hieronder vermeld staan, zijn opgetreden bij Focetria in klinische studies bij volwassenen, inclusief ouderen:

Zeer vaak:

Pijn, verharding van huid op de plaats van de injectie, roodheid op de plaats van de injectie, zwelling op de plaats van de injectie, pijn op de plaats van de injectie, pijnlijke spieren, hoofdpijn, zweten, vermoeidheid, malaise en rillingen.

Vaak:

Blaauwe plek op de plaats van de injectie, koorts en misselijkheid

Soms:

Griepachtige symptomen

Zelden:

Stuipen, zwelling van de oogleden en anafylaxie (ernstige allergische reactie).

Deze bijwerkingen verdwijnen doorgaans zonder behandeling binnen 1-2 dagen. RAADPLEEG UW ARTS als de verschijnselen aanhouden.

Bijwerkingen uit klinische studies bij kinderen

Er is een klinische studie uitgevoerd met een gelijksoortig vaccin bij kinderen. De vaak voorkomende bijwerkingen die zeer vaak werden gerapporteerd per dosis binnen de leeftijdsgroep van 6 maanden - 36 maanden waren geïrriteerdheid, ongewoon huilen, slaperigheid, diarree en verandering in eetgewoontes. Bij kinderen omvatten de zeer vaak optredende systemische bijwerkingen hoofdpijn, vermoeidheid. Bij de adolescenten waren de zeer vaak optredende bijwerkingen: algehele malaise, myalgie, hoofdpijn, vermoeidheid, zweten, misselijkheid, koude rillingen.

De bijwerkingen die hieronder vermeld staan, hebben zich voorgedaan in de dagen of weken na vaccinatie met Focetria.

Gegeneraliseerde huidreacties omvatten jeuk, urticaria (netelroos), huiduitslag of zwelling van de huiden de slijmvliezen.

Darmstoornissen zoals misselijkheid, braken en diarree.

Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, flauwvallen.

Neurologische aandoeningen, zoals sterke stekende of kloppende pijn in één of meerdere zenuwen, tintelingen, toevallen en neuritis (zenuwontsteking).

Allergische reacties die kortademigheid veroorzaken, een fluitende ademhaling, zwelling van de keel, of die tot een gevaarlijke afname van de bloeddruk leiden, kunnen, indien ze niet behandeld worden, tot een shock leiden. Artsen zijn zich bewust van deze mogelijkheid en kunnen in dergelijke gevallen een spoedbehandeling geven.

De gegevens voor kinderen en adolescenten bij wie Focetria toegediend werd, vertoonden een gelijkaardig veiligheidsprofiel. Vaak gemelde reacties waren pijn, verharding van de huid op de injectieplaats, roodheid op de injectieplaats, een algemeen gevoel van malaise, myalgie, hoofdpijn en vermoeidheid.

De gegevens voor kinderen en adolescenten lijken te wijzen op een lichte afname van de reactogeniciteit na de tweede dosis van het vaccin, zonder toename van het koortspercentage.

Bovendien hebben de bijwerkingen die hieronder vermeld staan, zich voorgedaan in de dagen of weken na vaccinatie met vaccins met en zonder adjuvans die elk jaar routinematig worden toegediend om griep te voorkomen. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij Focetria.

Zelden:

Weinig bloedplaatjes in het bloed waardoor bloedingen of blauwe plekken kunnen ontstaan.

Zeer zelden:

Vasculitis (ontsteking van de bloedvaten die huiduitslag, gewrichtspijn en nierstoornissen kan veroorzaken), exudatief erythema multiforme.

Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis (ontsteking van het centrale zenuwstelsel), en een soort verlamming die guillain-barrésyndroom wordt genoemd.

Wanneer één of meerdere van deze bijwerkingen optreden, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

5. HOE BEWAART U FOCETRIA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Focetria niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en op het etiket. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Niet in de vriezer bewaren.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval.
Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Focetria

- Het werkzame bestanddeel:
Oppervlakteantigenen van influenzavirus (haemagglutinine en neuraminidase)* van de volgende stam:
A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam (X-181A) 7,5microgram** per dosering van 0,5ml

* in eieren gekweekt

** uitgedrukt in microgram haemagglutinine.

Dit vaccin voldoet aan de WGO-aanbeveling en het EU-besluit aangaande de pandemie.

- Adjuvans:
Het vaccin bevat een zogeheten ‘adjuvans’ (MF59C.1) om een betere reactie te bevorderen. MF59C.1 is een olie/wateremulsie en bevat 9,75 mg squaleen, 1,175 mg polysorbaat 80 en 1,175 mg sorbitaan-trioleaat in een citraatbuffer. Hoeveelheden worden uitgedrukt per 0,5 ml vaccin.
- De andere bestanddelen:
De overige bestanddelen zijn: thiomersal (alleen in multidosisflacon), natriumchloride, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumfosfaat-dihydraat, magnesiumchloride-hexahydraat, calciumchloride-dihydraat, natriumcitraat, citroenzuur en water voor injectie.

Hoe ziet Focetria er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Focetria is een melkwitte vloeistof.

Het wordt geleverd in:

- een gebruiksklare spuit met een enkele dosis van 0,5ml voor injectie;
- een flacon met 10 doses elk met 0,5ml voor injectie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1 – Siena,
Italië.

Fabrikant

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria
53018 Rosia
Sovicille (SI)
Italië

De volgende informatie is alleen bestemd voor medici en beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg:

Instructies voor het toedienen van het vaccin:

Gebruiksklare spuit met een enkele dosis van 0,5ml voor injectie:

Laat het vaccin voor gebruik op kamertemperatuur komen. Voorzichtig schudden voor gebruik.

Flacon met tien doses (elk met 0,5ml) voor injectie:

Schud de flacon met meerdere doses voorzichtig elke keer voordat u een spuit vult met een dosis (0,5ml) van het vaccin.

Laat het vaccin in de spuit op kamertemperatuur komen alvorens het toe te dienen.

Hoewel Focetria in multidosis flacons een bewaarmiddel bevat dat microbiële groei afremt, is de gebruiker ervoor verantwoordelijk om het risico van contaminatie van de multidosis flacon tijdens de afname van elke dosis te minimaliseren.

Noteer de datum en de tijd van eerste dosisafname op het label van de flacon.

Bewaar de multidosisflacon tussen de gebruiksbeurten door op de aanbevolen bewaartemperatuur tussen 2°C en 8°C (36°F tot 46°F). De multidosisflacon moet bij voorkeur opgebruikt worden binnen 24 uur na de eerste afname.

Er zijn ook voorlopige gegevens beschikbaar die suggereren dat multidosisflacons volledig opgebruikt kunnen worden binnen 72 uur na de eerste afname, hoewel dergelijke lange bewaarperiodes geen voorkeuroptie zouden mogen zijn.

Het vaccin mag niet intravasculair worden toegediend.

Eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal dient volgens de lokale regels te worden afgevoerd.

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in 12/2009

Focetria is geregistreerd onder “Uitzonderlijke Omstandigheden”. Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal regelmatig eventuele nieuwe informatie over dit geneesmiddel beoordelen en zonodig zal deze bijsluiter worden aangepast.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>