

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Celvapan suspensie voor injectie
Griepvaccin (H1N1)v (volledig virion, afgeleid van Verocellen, geïnactiveerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Griepvaccin bestaande uit volledig virion, geïnactiveerd met het antigen van de stam*:

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 microgram**
per dosis van 0,5 ml

* gekweekt in Verocellen (continue cellijn van zoogdierlijke oorsprong)

** uitgedrukt in microgram hemagglutinine

Dit is een multidoseringscontainer. Voor het aantal doses per injectieflacon, zie rubriek 6.5.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Het vaccin is een heldere tot opaalachtige, doorschijnende suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van griep veroorzaakt door het A (H1N1)v 2009-virus. (Zie rubriek 4.4).

Celvapan moet worden gebruikt volgens de officiële richtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij aanbevelingen voor de dosis wordt rekening gehouden met beschikbare gegevens uit doorlopend klinisch onderzoek bij gezonde personen aan wie twee doses zijn toegediend van Celvapan (H1N1)v.

In klinisch onderzoek bij gezonde volwassenen, ouderen en kinderen zijn beperkte gegevens verkregen over de immunogeniciteit en veiligheid van Celvapan (H1N1)v (zie rubrieken 4.4, 4.8. en 5.1).

Volwassenen en ouderen

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

Na een interval van ten minste drie weken moet een tweede dosis van het vaccin worden gegeven.

Kinderen en jongvolwassenen in de leeftijd van 3 tot en met 17 jaar

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

Na een interval van ten minste drie weken moet een tweede dosis van het vaccin worden gegeven.

Kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden

Een dosis van 0,5 ml op een gekozen datum.

Na een interval van ten minste drie weken moet een tweede dosis van het vaccin worden gegeven.

Kinderen jonger dan 6 maanden

Momenteel wordt vaccinatie niet aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

Voor meer informatie, zie rubrieken 4.8 en 5.1.

Personen die een eerste dosis Celvapan krijgen, wordt aangeraden het vaccinatieschema met Celvapan te voltooien (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Immunisatie moet bij voorkeur worden uitgevoerd via intramusculaire injectie in de deltaspiet of de anterolaterale dij, afhankelijk van de spiermassa.

4.3 Contra-indicaties

Voorgeschiedenis van een anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op een van de bestanddelen of sporen van residuen (zoals formaldehyde, benzonase, sucrose) van dit vaccin.

Zie rubriek 4.4 voor bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het vaccin beschermt alleen tegen griep veroorzaakt door op A/California/07/2009 (H1N1)v-gelijke stammen.

Voorzichtigheid is geboden als dit vaccin wordt toegediend aan personen met een bekende overgevoeligheid (anders dan een anafylactische reactie) voor het (de) werkzame bestandde(e)l(en), een van de hulpstoffen of sporen van residuen, zoals formaldehyde, benzonase of sucrose.

Overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylaxie, zijn gemeld na vaccinatie met Celvapan (zie rubriek 4.8). Deze reacties deden zich voor bij patiënten met een voorgeschiedenis van meervoudige allergieën en bij patiënten bij wie geen allergie bekend is.

Net als geldt voor alle injecteerbare vaccins, moeten adequate medische behandeling en supervisie altijd direct beschikbaar zijn in geval van een zeldzame anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Immunisatie worden uitgesteld bij patiënten met een ernstige, met koorts gepaard gaande ziekte of een acute infectie.

Celvapan mag in geen geval intravasculair worden toegediend.

Er zijn geen gegevens bekend over de werking van Celvapan bij subcutane toediening. Daarom moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de voordelen en mogelijke risico's afwegen van een toediening van het vaccin aan personen met trombocytopenie of een bloedingsstoornis waarbij een intramusculaire injectie is gecontra-indiceerd, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico op bloedingen.

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

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

Er zijn geen gegevens over de veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid om de verwisselbaarheid van Celvapan met andere (H1N1)v-vaccins te ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen gegevens over de gelijktijdige toediening van Celvapan met andere vaccins. Als gelijktijdige toediening met een ander vaccin echter overwogen wordt, moet immunisatie in verschillende ledematen worden uitgevoerd. Er moet worden opgemerkt dat in dat geval de bijwerkingen kunnen verergeren.

De immunologische respons kan verminderd zijn als de patiënt een immuunsuppressieve behandeling ondergaat.

Na vaccinatie tegen griep kunnen valspositieve resultaten in serologische tests verkregen worden met de ELISA-methode voor antistoffen tegen het humaan immuundeficiëntievirus-1 (HIV-1), het hepatitis C-virus en vooral HTLV-1. In dergelijke gevallen is de Western-Blotmethode negatief. Deze tijdelijke valspositieve resultaten kunnen te wijten zijn aan de IgM-productie als reactie op het vaccin.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van Celvapan tijdens zwangerschap en borstvoeding is beoordeeld bij een klein aantal zwangere vrouwen.

Gegevens over zwangere vrouwen die gevaccineerd zijn met verschillende geïnactiveerde seizoenvaccins zonder adjuvans duiden niet op misvormingen of foetale of neonatale toxiciteit.

De resultaten van dieronderzoek naar de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit van het vaccin met de H5N1-stam (A/Vietnam/1203/2004 en A/Indonesia/05/2005) duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de vruchtbaarheid, zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Indien noodzakelijk geacht, kan het gebruik van Celvapan tijdens zwangerschap worden overwogen. Hierbij moeten ook rekening gehouden worden met officiële aanbevelingen.

Celvapan mag worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

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

Enkele bijwerkingen in rubriek 4.3, "Bijwerkingen", kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

- Klinische onderzoeken met Celvapan (H1N1)v

Volwassenen en ouderen

In een klinisch onderzoek is een dosis van 7,5 µg Celvapan (H1N1)v toegediend aan volwassenen van 18 tot en met 59 jaar (N= 101) en aan volwassenen ouder dan 60 jaar (N=101). Gegevens over veiligheid na de eerste en tweede vaccinatie wijzen op een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als het profiel dat is gerapporteerd voor de griepvaccins met een H5N1-stam.

De volgende tabel bevat een overzicht van de bijwerkingen tijdens klinische onderzoeken met Celvapan (H1N1)v bij een populatie van gezonde volwassenen en ouderen.

Bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek (H1N1)v		
Systeem/orgaanklasse	MedDRA-voorkeursterm	Frequentie ¹
INFECTIES EN PARASITAIRE AANDOENINGEN	Nasofaryngitis	Vaak
PSYCHISCHE STOORNISSEN	Slapeloosheid	Vaak
ZENUWSTELSELAANDOENINGEN	Hoofdpijn Duizeligheid	Zeer vaak Vaak
OOGAANDOENINGEN	Oogirritatie	Vaak
ADEMHALINGSSTELSEL-, BORSTKAS- EN MEDIASTINUMAANDOENINGEN	Faryngolaryngeale pijn	Vaak
MAAGDARMSTELSELAANDOENINGEN	Abdominale pijn	Vaak
HUID- EN ONDERHUIDAANDOENINGEN	Hyperhidrose Huiduitslag Urticaria	Vaak Vaak Vaak
SKELETSPIERSTELSEL- EN BINDWEEFSELAANDOENINGEN	Artralgie Myalgie	Vaak Vaak
ALGEMENE AANDOENINGEN EN TOEDIENINGSPLAATSTOORNISSEN	Vermoeidheid Pyrexie Koude rillingen Malaise Reacties op de injectieplaats <ul style="list-style-type: none"> • Pijn op de injectieplaats • Verharding op de injectieplaats • Erytheem op de injectieplaats • Zwelling op de injectieplaats • Verminderde vrije beweging op de injectieplaats 	Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak

De frequentie van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende schaal: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$; $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Kinderen en jongvolwassenen in de leeftijd van 3 tot en met 17 jaar

Tijdens een klinisch onderzoek werd aan 51 kinderen en jongvolwassenen in de leeftijd van 9 tot en met 17 jaar en aan 51 kinderen in de leeftijd van 3 tot en met 8 jaar een dosis van het vaccin met 7,5 μg Celvapan (H1N1)v toegediend. De incidentie en aard van de symptomen na de eerste en tweede vaccinatie waren vergelijkbaar met die van de symptomen die werden gemeld door de volwassen en oudere populatie die Celvapan gebruikte.

Kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden

Tijdens een klinisch onderzoek werd de dosis van 7,5 μg Celvapan (H1N1)v toegediend aan 69 zuigelingen en jonge kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden.

De volgende tabel bevat een overzicht van de bijwerkingen die optraden tijdens pediatrie klinische onderzoeken met CELVAPAN (H1N1)v.

Bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek met H1N1v				
Systeem/orgaanklasse	MedDRA-voorkeursterm	Frequentie		
		9 - 17 jaar	3 - 8 jaar	6 - 35 maanden

¹ Geeft de hoogste frequentie aan die is waargenomen bij de gezonde populatie volwassenen of ouderen in het onderzoek.

VOEDINGS- EN STOFWISSELINGS-STOORNISSEN	Verminderde eetlust	-	-	Vaak
PSYCHISCHE STOORNISSEN	Slaapstoornis Rusteloosheid	- -	-	Zeer vaak Vaak
ZENUWSTELSEL-AANDOENINGEN	Hoofdpijn Huilen Somnolentie	Vaak - -	Vaak - -	Vaak Vaak Vaak
EVENWICHTSORGAAN- EN OORAANDOENINGEN	Vertigo	Vaak	-	-
ADEMHALINGSSTELSEL-, BORSTKAS- EN MEDIASTINUM-AANDOENINGEN	Hoesten	-	-	Vaak
MAAGDARMSTELSEL-AANDOENINGEN	Abdominale pijn Misselijkheid Braken Diarree	Vaak Vaak Vaak -	- - Vaak Vaak	Vaak Vaak Vaak Vaak
HUID- EN ONDERHUID-AANDOENINGEN	Hyperhidrose Huiduitslag	- -	-	Vaak Vaak
SKELETSPIERSTELSEL- EN BINDWEEFSEL-AANDOENINGEN	Myalgie Pijn in extremiteit	Vaak Vaak	- -	- -
ALGEMENE AANDOENINGEN EN TOEDIENINGSPLAATS-STOORNISSEN	Vermoeidheid Pyrexie Koude rillingen Prikkelbaarheid Malaise Reacties op de injectieplaats <ul style="list-style-type: none"> • Pijn op de injectieplaats • Verharding op de injectieplaats • Erytheem op de injectieplaats • Zwelling op de injectieplaats 	- - Vaak - - - Zeer vaak Vaak Vaak Vaak	Vaak Vaak Vaak - - - Vaak Vaak Vaak Vaak	- Zeer vaak Vaak Vaak Vaak -

De frequentie van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende schaal: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$; $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$).

- Klinisch onderzoek met een versie van Celvapan met een H5N1-vaccinstam

Klinische onderzoeken zijn uitgevoerd met een versie van Celvapan met een H5N1-vaccinstam (zie paragraaf 5.1) bij ongeveer 3700 personen (in leeftijd variërend van 18 tot en met 60 jaar en ouder), en bij specifieke risicogroepen van telkens ongeveer 300 personen met ofwel een verzwakt immuunsysteem of een chronische ziekte.

De meeste bijwerkingen waren licht van aard, van korte duur en kwalitatief vergelijkbaar met de bijwerkingen die optreden bij griepvaccins. Vergeleken met de eerste dosis van het vaccin traden er na de tweede dosis minder bijwerkingen op. Het veiligheidsprofiel bij gezonde personen van 60 jaar en ouder, bij personen met verzwakt immuunsysteem en patiënten met een chronische ziekte lijkt op het veiligheidsprofiel bij gezonde proefpersonen.

- Postmarketing surveillance

Pandemisch observatieonderzoek met Celvapan (H1N1)v

Bij een observatieonderzoek naar de veiligheid bij 3216 proefpersonen in de leeftijd van 6 maanden tot 60 jaar en ouder, bleek de aard van de bijwerkingen consistent te zijn met die welke zijn waargenomen in andere klinische onderzoeken bij volwassenen en kinderen. De volgende bijwerkingen zijn gemeld met een hogere frequentie categorie dan in andere klinische onderzoeken:

Volwassenen van 18 jaar en ouder:

Zeer vaak: pijn op de injectieplaats, roodheid op de injectieplaats, spierpijn
Soms: influenza-achtige ziekte

Kinderen en jong volwassenen in de leeftijd van 5 tot 17 jaar:

Zeer vaak: vermoeidheid, hoofdpijn
Soms: hoesten

Kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 5 jaar:

Zeer vaak: roodheid op de injectieplaats, suf voelen, prikkelbaarheid, verlies van eetlust, huilen

Celvapan (H1N1)v

De volgende extra bijwerkingen zijn gemeld tijdens postmarketing surveillance met volwassenen en kinderen bij wie Celvapan (H1N1)v is toegediend.

De frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend.

Immuunsysteemaandoeningen:

Anafylactische reactie*, overgevoeligheid*

Zenuwstelselaandoeningen:

Koortsstuip
Hypo-esthesie

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Angio-oedeem

*Dergelijke reacties manifesteerden zich in de vorm van ademnood, hypotensie, tachycardie, tachypneu, cyanose, koorts, overmatig blozen, angio-oedeem en urticaria

Skeletstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Pijn in extremiteit (in de meeste gevallen gerapporteerd als pijn in de geïnjecteerde arm)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Influenza-achtige ziekte

Trivalente seizoengebonden griepvaccins

Tijdens de postmarketing surveillance van trivalente seizoengebonden griepvaccins (afgeleid van eieren) zijn de volgende ernstige bijwerkingen gemeld:

Soms:

Algemene huidreacties.

Zelden:

Neuralgie, paresthesie, voorbijgaande trombocytopenie.

Zeer zelden:

Vasculitis met voorbijgaande nieraandoeningen.

Neurologische aandoeningen zoals encefalomyelitis, neuritis en het syndroom van Guillain-Barré

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: griepvaccins. ATC code: J07BB01.

Klinische studies met Celvapan (H1N1)v wijzen op dit moment het volgende uit:

- Gegevens over veiligheid en immunogeniteit, verkregen drie weken na toediening van twee doses Celvapan (H1N1)v aan gezonde volwassenen van 18 jaar en ouder.
- Gegevens over veiligheid en immunogeniteit, verkregen drie weken na toediening van twee doses Celvapan (H1N1)v aan gezonde kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar.

Klinische studies waarin een versie van Celvapan met HA afgeleid uit stam

A/Vietnam/1203/2004 (H1N1)v is toegediend op dag 0 en op dag 21, wijzen het volgende uit:

- Gegevens over veiligheid en immunogeniteit bij gezonde volwassenen en ouderen.
- Gegevens over veiligheid en immunogeniteit bij groepen die extra risico lopen (verminderde immuunreactie en chronisch ziek).

Immuunrespons tegen A/California/07/2009(H1N1)v

De immunogeniteit van het vaccin met 7,5 µg Celvapan zonder adjuvans afgeleid uit stam

A/California/07/2009 (H1N1)v is geëvalueerd in klinische onderzoeken bij volwassenen van 18 jaar en ouder (n=200), bij kinderen en jongvolwassenen in de leeftijd van 3 tot en met 17 jaar (n=102), en bij zuigelingen en jonge kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden (n = 668) volgens een vaccinatieschema van 0 en 21 dagen.

Volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder

Na primaire vaccinatie waren de seroprotectiegraad, seroconversiegraad en seroconversiefactor voor anti-HA-antistoffen zoals gemeten door SRH (single radial haemolysis) bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot en met 59 jaar en bij ouderen van 60 jaar en ouder als volgt:

SRH-test	Alle personen		Seronegatieve personen op referentie ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	21 dagen na		21 dagen na	
	eerste dosis	tweede dosis	eerste dosis	tweede dosis
18 tot 59 jaar	n = 99		n = 33	
Seroprotectiegraad*	75,8% (66,1; 83,8)	80,8% (71,7; 88,0)	69,7% (51,3; 84,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Seroconversiegraad**	64,6% (54,4; 74,0)	70,7% (60,7; 79,4)	69,7% (51,3; 84,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Seroconversiefactor***	3,4 (2,8; 4,3)	4,1 (3,3; 5,1)	7,1 (4,5; 11,0)	9,5 (6,5; 13,8)
≥ 60 jaar	n = 101		n = 12	
Seroprotectiegraad*	76,2% (66,7; 84,1)	82,2% (73,3; 89,1)	50,0% (28,2; 71,8)	63,6% (40,7; 82,8)
Seroconversiegraad**	28,7% (20,1; 38,6)	35,6% (26,4; 45,8)	50,0% (28,2; 71,8)	63,6% (40,7; 82,8)
Seroconversiefactor***	1,8 (1,5; 2,1)	2,0 (1,7; 2,4)	3,9 (2,3; 6,7)	5,6 (3,4; 9,2)

* SRH-oppervlak $> 25 \text{ mm}^2$

** SRH-oppervlak $> 25 \text{ mm}^2$ als referentiemonster negatief is of verhoging van 50% van SRH-oppervlak als referentiemonster $> 4 \text{ mm}^2$ is

*** geometrisch gemiddelde verhoging

Na vaccinatie was de seroprotectiegraad van personen met neutraliserende antistoftiters ≥ 40 , en waren de seroconversiegraad en de seroconversiefactor zoals gemeten door MN bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot 59 jaar en bij oudere personen van 60 jaar en ouder als volgt:

MN-test	Alle personen		Seronegatieve personen op referentie ($< 1:10$)	
	21 dagen na		21 dagen na	
	eerste dosis	tweede dosis	eerste dosis	tweede dosis
18 tot 59 jaar	n = 100		n = 39	
Seroneutralisatiegraad*	87,0% (78,8; 92,9)	98,0% (92,9; 99,8)	74,4% (57,9; 87,0)	97,4% (86,2; 99,9)
Seroconversiegraad**	80,0% (70,8; 87,3)	86,9% (78,6; 92,8)	84,6% (69,5; 94,1)	97,4% (86,2; 99,9)
Seroconversiefactor***	21,3 (14,6; 31,2)	29,0 (20,5; 41,0)	28,8 (15,2; 54,5)	55,3 (32,0; 95,6)
≥ 60 jaar	n = 101		n = 34	
Seroneutralisatiegraad*	70,3% (60,4; 79,0)	82,2% (73,3; 89,1)	55,9% (37,9; 72,8)	76,3% (59,8; 88,6)
Seroconversiegraad**	55,4% (45,2; 65,3)	71,3% (61,4%; 79,9)	73,5% (55,6; 87,1)	94,7% (82,3; 99,4)
Seroconversiefactor***	5,0 (3,8; 6,6)	7,6 (5,9; 9,9)	7,1 (4,4; 11,3)	15,0 (10,1; 22,2)

* MN-titer $\geq 1:40$

** $>$ viervoudige verhoging van MN-titer

*** geometrisch gemiddelde verhoging

De persistentie voor anti-HA-antistoffen 180 dagen na de eerste vaccinatie, zoals gemeten door SRH (single radial haemolysis) en MN (microneutralisatie) bij volwassenen van 18 tot en met 59 jaar en ouderen van 60 jaar en ouder, was als volgt:

Persistentie voor antistoffen	Alle personen		Seronegatieve personen op referentie (<1:10)	
	Dag 181		Dag 181	
	SRH	MN	SRH	MN
18 t/m 59 jaar	N=98	N=98	N=33	N=32
Seroprotectie- / seroneutralisatiegraad*	80,6% (71,4;87,9)	94,9% (88,5;98,3)	78,8% (61,1;91,0)	90,6% (75,0;98,0)
Seroconversiegraad**	68,4% (58,2;77,4)	83,7% (74,8;90,4)	78,8% (61,1;91,0)	96,9% (83,8;99,0)
Seroconversiefactor***	3,6 (2,9;4,4)	15,0 (11,0;20,4)	8,0 (5,7;11,4)	30,0 (17,7;50,8)
≥ 60 jaar	N=101	N=101	N= 22	N=24
Seroprotectie- / seroneutralisatiegraad*	80,2% (71,1;87,5)	79,2% (68,9;85,8)	59,1% (36,4;79,3)	66,7% (44,7;84,4)
Seroconversiegraad**	30,7% (21,9;40,7)	54,5% (44,2;64,4)	59,1% (36,4;79,3)	83,3% (62,6;95,3)
Seroconversiefactor***	1,8 (1,5;2,1)	4,6 (3,7;5,7)	4,6 (2,9;7,3)	8,9 (5,6;14,0)

* SRH-oppervlak > 25 mm²; MN-titer ≥1:40;

** SRH-oppervlak > 25 mm² als referentiemonster negatief is of verhoging van 50% van SRH-oppervlak als referentiemonster >4 mm² is; > viervoudige verhoging van MN titer;

*** geometrisch gemiddelde verhoging

Kinderen en jongvolwassenen (3 tot en met 17 jaar)

De seroprotectiegraad, seroconversiegraad en seroconversiefactor voor anti-HA-antistoffen zoals gemeten door SRH bij kinderen en jongvolwassenen van 3 tot en met 17 jaar waren als volgt:

SRH-test	Alle personen		Seronegatieve personen op referentie (≤4 mm ²)	
	21 dagen na		21 dagen na	
	eerste dosis	tweede dosis	eerste dosis	tweede dosis
3 tot 8 jaar	n = 51		n = 31	
Seroprotectiegraad*	51,0% (36,6; 65,2)	88,2% (76,1; 95,6)	58,1% (39,1; 75,5)	93,5% (78,6; 99,2)
Seroconversiegraad**	47,1% (32,9; 61,5)	88,2% (76,1; 95,6)	58,1% (39,1; 75,5)	93,5% (78,6; 99,2)
Seroconversiefactor***	3,5 (2,5; 4,9)	8,6 (6,6; 11,3)	5,8 (3,9; 8,8)	15,0 (12,4; 18,1)
9 tot 17 jaar	n = 50		n = 29	
Seroprotectiegraad*	80,0% (66,3; 90,0)	88,0% (75,7; 95,5)	82,8% (64,2; 94,2)	93,1% (77,2; 99,2)
Seroconversiegraad**	74,0% (59,7; 85,4)	84,0% (70,9; 92,8)	82,8% (64,2; 94,2)	93,1% (77,2; 99,2)
Seroconversiefactor***	6,8 (5,0; 9,2)	8,9 (6,6; 11,9)	9,8 (6,9; 14,0)	13,8 (10,3; 18,4)

* SRH-oppervlak > 25 mm²

** SRH-oppervlak > 25 mm² als referentiemonster negatief is of verhoging van 50% van SRH-oppervlak als referentiemonster >4 mm² is

*** geometrisch gemiddelde verhoging

Na vaccinatie was de seroprotectiegraad van personen met neutraliserende antistoftiters ≥ 40 , en waren de seroconversiegraad en de seroconversiefactor zoals gemeten door MN bij kinderen en jongvolwassenen in de leeftijd van 3 tot en met 17 jaar als volgt:

MN-test	Alle personen		Seronegatieve personen op referentie (<1:10)	
	21 dagen na		21 dagen na	
	eerste dosis	tweede dosis	eerste dosis	tweede dosis
3 tot 8 jaar	n = 51		n = 47	
Seroneutralisatiegraad*	84,3% (71,4; 93,0)	100,0% (93,0; 100,0)	83,0% (69,2; 92,4)	100,0% (92,5; 100,0)
Seroconversiegraad**	94,1% (83,8; 98,8)	100,0% (93,0; 100,0)	93,6% (82,5; 98,7)	100,0% (92,5; 100,0)
Seroconversiefactor***	12,9 (9,5; 17,5)	156,9 (119,4; 206,2)	13,5 (9,7; 18,8)	158,2 (131,1; 215,7)
9 tot 17 jaar	n = 51		n = 54	
Seroneutralisatiegraad*	94,1% (83,8; 98,8)	100,0% (93,0; 100,0)	91,2% (76,3; 98,1)	100,0% (89,7; 100,0)
Seroconversiegraad**	100,0% (93,0; 100,0)	100,0% (93,0; 100,0)	100,0% (89,7; 100,0)	100,0% (89,7; 100,0)
Seroconversiefactor***	33,3 (22,2; 50,0)	115,6 (87,4; 152,8)	29,2 (17,9; 47,7)	137,5 (99,5; 189,9)

* MN-titer $\geq 1:40$

** \geq viervoudige verhoging van MN-titer

*** geometrisch gemiddelde verhoging

De persistentie van anti-HA-antistoffen 180 dagen en 360 dagen na de eerste vaccinatie, zoals gemeten door SRH (single radial hemolysis) en MN (microneutralisatie) bij kinderen en jongvolwassenen in de leeftijd van 3 tot 17 jaar, was als volgt:

Persistentie van antistoffen	Dag 181		Dag 361	
	SRH	MN	SRH	MN
9 tot 17 jaar	N=50	N=47	N=29	N=27
Seroprotectie- /	98,0%	100%	96,6%	88,9%
Seroneutralisatiegraad*	(89,4; 99,9)	(92,5; 100,0)	(82,2; 99,9)	(70,8; 97,6)
Seroconversiegraad**	92,0% (80,8; 97,8)	100% (92,5; 100,0)	93,1% (77,2; 99,2)	96,3% (81,0; 99,9)
Seroconversiefactor***	7,8 (6,2; 9,9)	66,4 (47,4; 93,1)	6,5 (4,7; 9,0)	26,7 (16,6; 43,1)
3 tot 8 jaar	N=51	N=47	N=33	N=31
Seroprotectie- /	79,6%	100%	54,5%	100%
Seroneutralisatiegraad*	(65,7; 89,8)	(92,5; 100,0)	(36,4; 71,9)	(88,8; 100,0)
Seroconversiegraad**	77,6% (63,4; 88,2)	100% (92,5; 100,0)	57,6% (39,2; 74,5)	96,8% (83,3; 99,9)
Seroconversiefactor***	5,6 (4,5; 7,1)	59,5 (45,1; 78,3)	4,5 (3,4; 6,1)	26,5 (18,5; 37,9)

* SRH-oppervlak $> 25 \text{ mm}^2$; MN-titer $\geq 1:40$;

** SRH-oppervlak $> 25 \text{ mm}^2$ als referentiemonster negatief is of verhoging van 50% van SRH-oppervlak als referentiemonster $> 4 \text{ mm}^2$ is; $>$ viervoudige verhoging van MN-titer;

*** geometrisch gemiddelde verhoging

Zuigelingen en kinderen van 6 tot en met 35 maanden

De seroprotectiegraad, seroconversiegraad en seroconversiefactor voor anti-HA-antistoffen zoals gemeten door SRH bij kinderen van 6 tot en met 35 maanden waren als volgt:

SRH-test	Alle personen		Seronegatieve personen op referentie ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	21 dagen na		21 dagen na	
	eerste dosis	tweede dosis	eerste dosis	tweede dosis
6 tot en met 11 maanden	n = 19		n = 15	
Seroprotectiegraad*	31,6% (12,6; 56,6)	78,9% (54,4; 93,9)	33,3% (11,8; 61,6)	80,0% (51,9; 95,7)
Seroconversiegraad**	31,6% (12,6; 56,6)	84,2% (60,4; 96,6)	33,3% (11,8; 61,6)	80,0% (51,9; 95,7)
Seroconversiefactor***	1,9 (1,2; 3,0)	7,6 (4,9; 11,7)	2,1 (1,1; 3,7)	9,0 (5,6; 14,5)
12 tot en met 35 maanden	n = 49		n = 40	
Seroprotectiegraad*	24,5% (13,3; 38,9)	95,9% (86,0; 99,5)	20,0% (9,1; 35,6)	95,0% (83,1; 99,4)
Seroconversiegraad**	22,4% (11,8; 36,6)	91,8% (80,4; 97,7)	20,0% (9,1; 35,6)	95,0% (83,1; 99,4)
Seroconversiefactor***	1,8 (1,4; 2,5)	11,2 (9,3; 13,4)	1,8 (1,3; 2,5)	12,5 (10,7; 14,5)

* SRH-oppervlak $> 25 \text{ mm}^2$

** SRH-oppervlak $> 25 \text{ mm}^2$ als referentiemonster negatief is of verhoging van 50% van SRH-oppervlak als referentiemonster $> 4 \text{ mm}^2$ is

*** geometrisch gemiddelde verhoging

Na vaccinatie was de seroprotectiegraad van personen met neutraliserende antistoftiters ≥ 40 , en waren de seroconversiegraad en de seroconversiefactor zoals gemeten door MN bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden als volgt:

MN-test	Alle personen		Seronegatieve personen op referentie ($< 1:10$)	
	21 dagen na		21 dagen na	
	eerste dosis	tweede dosis	eerste dosis	tweede dosis
6 tot en met 11 maanden	n = 17 n=19		n = 17 n=19	
Seroneutralisatiegraad*	35,3% (14,2; 61,7)	100% (82,4; 100,0)	35,3% (14,2; 61,7)	100% (82,4; 100,0)
Seroconversiegraad**	76,5% (50,1; 93,2)	100% (82,4; 100,0)	76,5% (50,1; 93,2)	100% (82,4; 100,0)
Seroconversiefactor***	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)
12 tot en met 35 maanden	n = 49		n = 48	
Seroneutralisatiegraad*	55,1% (40,2; 69,3)	100% (92,7; 100,0)	54,2% (39,2; 68,6)	100,0% (92,6; 100,0)
Seroconversiegraad**	75,5% (61,1; 86,7)	100% (92,7; 100,0)	75,0% (60,4; 86,4)	100,0% (92,6; 100,0)
Seroconversiefactor***	6,6 (4,6; 9,4)	108,0 (75,5; 154,5)	6,7 (4,7; 9,6)	112,4 (78,7; 160,5)

* MN-titer $\geq 1:40$

** \geq viervoudige verhoging van MN-titer

*** geometrisch gemiddelde verhoging

De persistentie van anti-HA-antistoffen 180 dagen en 360 dagen na de eerste vaccinatie, zoals gemeten door SRH (single radial hemolysis) en MN (microneutralisatie) bij zuigelingen en jonge kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden, was als volgt:

Persistentie van antistoffen	Dag 181		Dag 361	
	SRH	MN	SRH	MN
12 tot 35 maanden	N=47	N=47	N=31	N=31
Seroprotectie- /	68,1%	100%	48,8%	90,3%
Seroneutralisatiegraad*	(52,9; 80,9)	(92,5; 100,0)	(30,2; 66,9)	(74,2; 98,0)
Seroconversiegraad**	63,8%	100%	45,2%	93,5%
	(48,5; 77,3)	(92,5; 100,0)	(27,3; 64,0)	(78,6; 99,2)
Seroconversiefactor***	5,7	40,2	4,1	18,3
	(4,7; 7,0)	(29,2; 55,4)	(3,0; 5,5)	(11,2; 29,8)
6 tot 11 maanden	N=16	N=13	N=13	N=11
Seroprotectie- /	37,5%	100%	30,8%	81,8%
Seroneutralisatiegraad*	(15,2; 64,6)	(75,3; 100,0)	(9,1; 61,4)	(48,2; 97,7)
Seroconversiegraad**	37,5%	100%	30,8%	100%
	(15,2; 64,6)	(75,3; 100,0)	(9,1; 61,4)	(71,5; 100,0)
Seroconversiefactor***	2,9	19,3	2,6	17,6
	(2,0; 4,4)	(13,8; 27,0)	(1,5; 4,5)	(7,1; 43,4)

* SRH-oppervlak > 25 mm²; MN-titer ≥1:40;

** SRH-oppervlak > 25 mm² als referentiemonster negatief is of verhoging van 50% van SRH-oppervlak als referentiemonster >4 mm² is; > viervoudige verhoging van MN-titer;

*** geometrisch gemiddelde verhoging

Na een boostervaccinatie na 12 maanden met een gelicentieerd trivalent virosomaal griepvaccin voor het griepseizoen van 2010/2011 op het noordelijk halfrond, waren de seroprotectiegraad, seroconversiegraad en seroconversiefactor (vergeleken met het niveau antistoffen vóór de boostervaccinatie) voor de H1N1-component gemeten door SRH en MN als volgt:

21-28 dagen na booster	5 tot 17 jaar		3 tot 8 jaar	
	SRH	MN	SRH	MN
	N=22	N=27	N=33	N=31
Seroprotectie- /	100%	100%	100%	100%
Seroneutralisatiegraad*	(87,1; 100,0)	(87,2; 100,0)	(89,4; 100,0)	(88,8; 100,0)
Seroconversiegraad**	40,0%	93,1%	85,3%	100%
	(22,7; 59,4)	(77,2; 99,2)	(68,9; 95,0)	(89,7; 100,0)
Seroconversiefactor***	1,5	13,7	2,7	29,8
	(1,3; 1,7)	(9,4; 20,0)	(2,2; 3,4)	(20,1; 44,1)
	12 tot 35 maanden	6 tot 11 maanden		
	N=31	N=29	N=11	N=9
Seroprotectie- /	100%	100%	100%	100%
Seroneutralisatiegraad*	(88,8; 100,0)	(88,1; 100,0)	(71,5; 100,0)	(66,4; 100,0)
Seroconversiegraad**	87,1%	96,6%	90,9%	100%
	(70,2; 96,4)	(82,2; 99,9)	(58,7; 99,8)	(71,5; 100,0)
Seroconversiefactor***	3,6	38,7	4,9	29,1
	(2,8; 4,6)	(23,9; 62,7)	(2,7; 8,9)	(11,6; 73,1)

* SRH-oppervlak > 25 mm²; MN-titer ≥1:40;

** SRH-oppervlak > 25 mm² als referentiemonster negatief is of verhoging van 50% van SRH-oppervlak als referentiemonster >4 mm² is; > viervoudige verhoging van MN-titer;

*** geometrisch gemiddelde verhoging

Immuunrespons tegen een versie van Celvapan met A/H5N1-vaccinstammen

De immunogeniciteit van het vaccin met 7,5 µg HA zonder adjuvans afgeleid van de stam A/Vietnam/1203/2004 is geëvalueerd in twee klinische onderzoeken bij volwassenen van 18 tot 59 jaar (n = 312) en bij volwassenen van 60 jaar en ouder (n = 272) volgens een vaccinatieschema op 0 en 21 dagen.

De seroprotectiegraad, seroconversiegraad en seroconversiefactor zoals gemeld bij volwassenen en ouderen, waren vergelijkbaar met Celvapan (H1N1)v.

Resultaten van onderzoeken naar de werkzaamheid van het vaccin in Jersey

De pandemische werkzaamheid van het vaccin tegen de behandelde griepachtige ziekte die in het laboratorium is beoordeeld als A(H1N1)v, is in een controleonderzoek (test-negatief ontwerp) beoordeeld voor de vaccinatiecampagne in Jersey in de jaren 2009/2010. De jongere kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 9 jaar kregen Celvapan, terwijl oudere kinderen in de leeftijd van 9 tot en met 18 jaar een gesplitst pandemisch vaccin met adjuvans kregen. In geen van beide pediatrie leeftijdsgroepen is vaccin falen gerapporteerd. Een ruwe schatting van de vaccinwerkzaamheid van één dosis pandemisch vaccin bij kinderen was 100% (95% BI: 70-100%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens die verkregen zijn met Celvapan met een H5N1-vaccinstam, duiden op veranderingen in leverenzymen en calciumconcentratie in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering in ratten. Dergelijke veranderingen in de leverfunctie zijn tot op heden niet waargenomen in klinische onderzoeken bij mensen. Veranderingen in het calciummetabolisme zijn niet onderzocht in klinische onderzoeken bij mensen.

Onderzoeken naar reproductietoxicologie bij dieren duiden niet op schadelijke effecten met betrekking tot vrouwelijke vruchtbaarheid, embryonale/foetale toxiciteit en pre- en postnatale toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trometamol
Natriumchloride
Water voor injecties
Polysorbitol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Na eerste opening moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter een chemische en fysische stabiliteit na opening van de verpakking aangetoond gedurende 3 uur bij kamertemperatuur.

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.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén verpakking met 20 multidoseringsinjectieflacons (type I-glas) met 5 ml suspensie (10 doses van 0,5 ml) met stop (broombutylrubber).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin moet vóór gebruik op kamertemperatuur worden gebracht. Schudden vóór gebruik.

Elke vaccindosis van 0,5 ml wordt in een injectiespuit opgezogen.

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

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

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Tsjechische Republiek

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

EU/1/08/506/001

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

04/03/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

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

BIJLAGE II

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

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

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

Baxter BioScience s.r.o.
Jevany Bohumil 138
CZ-281 63 Kostelec nad Cernymi lesy
Tsjechië

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Oostenrijk

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

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Oostenrijk

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

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

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de eisen zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

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

- **Risk Management Plan (RMP-riscobeheerplan)**

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

Een RMP-update moet worden ingediend:

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

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

- De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient met de lidstaten maatregelen overeen te komen om de identificatie en traceerbaarheid te vereenvoudigen van het A/(H1N1)v-vaccin dat aan elke patiënt toegediend is, om zo medicatiefouten tot een minimum te beperken en patiënten en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te helpen bijwerkingen te melden. Daartoe kunnen stickers behoren die de houder van de vergunning voor het in de handel brengen bij elke verpakking bij het vaccin meelevert en waarop de merknaam en het partijnummer vermeld zijn.
- De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient met de lidstaten werkwijzen overeen te komen om patiënten en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg continu toegang te verhouden tot aangepaste informatie over Celvapan.
- De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient met de lidstaten een gerichte communicatie uit te werken naar beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Deze communicatie moet de volgende informatie bevatten:
 - De correcte wijze van bereiding van het vaccin vóór de toediening.
 - Bijwerkingen waarvan de prioriteit voor melding moet worden bepaald, d.w.z. bijwerkingen met dodelijke afloop en levensbedreigende bijwerkingen, onverwachte ernstige bijwerkingen, bijwerkingen van speciaal belang.
 - De minimale gegevens, inclusief merknaam, fabrikant van het vaccin en partijnummer, die per individueel geval moeten worden verstrekt in de veiligheidsrapporten om de beoordeling en identificatie van het toegediende vaccin aan elke persoon te vereenvoudigen.
 - De manier waarop bijwerkingen moeten worden gemeld, als er een specifiek notificatiesysteem van kracht is.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Celvapan suspensie voor injectie
Griepvaccin (H1N1)v (volledig virion, afgeleid van Verocellen, geïnactiveerd)

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

Griepvaccin bestaande uit volledig virus, geïnactiveerd met het antigen van de stam*:

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 microgram**
per dosis van 0,5 ml

* gekweekt in Verocellen (continue cellijn van zoogdierlijke oorsprong)

** uitgedrukt in microgram hemagglutinine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Trometamol,
natriumchloride,
water voor injecties,
polysorbaat 80.

4. FARMACEUTISCHE VORMEN IN HOUDE

Suspensie voor injectie.
20 multidoseringsinjectieflacons (10 doses per injectieflacon – 0,5 ml per dosis)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Intramusculair gebruik.
Het vaccin moet vóór gebruik op kamertemperatuur worden gebracht.
Schudden vóór gebruik.
Na eerste opening moet de injectieflacon binnen maximaal 3 uur worden gebruikt.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet intravasculair injecteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Vernietigen overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.
Bohumil 138
28163 Jevany
Tsjechische Republiek

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

EU/1/08/506/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

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 INJECTIEFLACON MET 10 DOSES

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

Celvapan suspensie voor injectie
Griepvaccin (H1N1)v (volledig virion, afgeleid van Verocellen, geïnactiveerd)

Intramusculair gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Schudden vóór gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Multidoseringsinjectieflacon (10 doses van 0,5 ml per injectieflacon)

6. OVERIGE

Na eerste opening moet de injectieflacon binnen maximaal 3 uur worden gebruikt.

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.
Bohumil 138
28163 Jevany
Tsjechische Republiek

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

CELVAPAN suspensie voor injectie

Griepvaccin (H1N1)v (volledig virion, afgeleid van Verocellen, geïnactiveerd)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4..

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Celvapan is een vaccin voor de preventie van griep veroorzaakt door het A(H1N1)v 2009-virus.

Wanneer een persoon het vaccin krijgt toegediend, maakt het immuunsysteem (natuurlijk afweersysteem van het lichaam) zijn eigen bescherming (antistoffen) aan tegen de ziekte. Geen van de bestanddelen van het vaccin kan griep veroorzaken.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u eerder een plotseling optredende levensbedreigende allergische reactie heeft gehad op een bestanddeel van Celvapan of een van de stoffen die in zeer kleine hoeveelheden aanwezig kunnen zijn, met name formaldehyde, benzonase en sucrose.
 - Tekenen van een allergische reactie kunnen zijn: jeukende huiduitslag, kortademigheid en opzwellen van het gezicht of de tong.

Informeer bij twijfel uw arts of verpleegkundige voordat u het vaccin toegediend krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend:

- als u een andere allergische reactie heeft gehad dan een plotse levensbedreigende allergische reactie op een bestanddeel van het vaccin, formaldehyde, benzonase of sucrose (zie rubriek 6, "Inhoud van de verpakking en overige informatie").
- als u een ernstige infectie heeft die gepaard gaat met een hoge lichaamstemperatuur (meer dan 38°C). In dat geval wordt uw vaccinatie doorgaans uitgesteld totdat u zich weer beter voelt. Een lichte infectie zoals een verkoudheid mag geen probleem zijn, maar uw arts of verpleegkundige beslist in dit geval of u al dan niet met Celvapan wordt gevaccineerd.

- als u problemen heeft met uw immuunsysteem, omdat uw reactie op het vaccin in dat geval onvoldoende is.
- als u een bloedtest laat doen om tekenen van een infectie met bepaalde virussen op te sporen. In de eerste weken na vaccinatie met Celvapan kunnen deze tests onjuiste resultaten geven. Vertel de arts die deze tests aanvraagt, dat u recentelijk Celvapan toegediend heeft gekregen.
- als u een bloedziekte heeft of snel blauwe plekken krijgt.

Als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is (of u weet het niet zeker), moet u eerst overleggen met uw arts of verpleegkundige voordat u Celvapan krijgt toegediend. Dit is nodig omdat vaccinatie dan mogelijk niet aanbevolen is of moet worden uitgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Celvapan nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan, of heeft u recentelijk een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Er is geen informatie beschikbaar over de toediening van het vaccin Celvapan met andere vaccins. Als dit echter niet kan worden voorkomen, moeten de vaccins in verschillende ledematen worden geïnjecteerd. Denk eraan dat in dat geval de bijwerkingen kunnen verergeren.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Overleg dan met uw arts of u Celvapan toegediend moet krijgen.

Het vaccin mag worden gebruikt als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige bijwerkingen uit hoofdstuk 4, “Mogelijke bijwerkingen”, kunnen invloed hebben op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Uw arts of verpleegkundige dient het vaccin toe volgens de officiële aanbevelingen. Het vaccin wordt toegediend als injectie in een spier (meestal in de bovenarm). Het vaccin mag niet worden toegediend in een ader.

Volwassenen (en ouderen):

Een dosis (0,5 ml) van het vaccin wordt toegediend.
De tijdsperiode tussen de eerste en de tweede dosis van het vaccin moet ten minste drie weken zijn.

Kinderen en jongeren in de leeftijd van 6 maanden tot 17 jaar:

Een dosis (0,5 ml) van het vaccin wordt toegediend.
De tijdsperiode tussen de eerste en de tweede dosis van het vaccin moet ten minste drie weken zijn.

Kinderen jonger dan 6 maanden:

Momenteel wordt vaccinatie niet aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

Wanneer een eerste dosis Celvapan toegediend wordt, wordt aanbevolen dat Celvapan (en geen ander vaccin tegen (H1N1)v) gegeven wordt tijdens het volledige vaccinatieschema.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Na vaccinatie kunnen allergische reacties optreden, die in zeldzame gevallen leiden tot shock. Artsen zijn bekend met dit risico en kunnen in die gevallen een noodbehandeling geven.

Bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken bij volwassenen en ouderen

De volgende bijwerkingen hebben zich voorgedaan tijdens klinische onderzoeken met Celvapan (H1N1)v bij volwassenen, inclusief ouderen. In de klinische onderzoeken waren de meeste bijwerkingen licht van aard en van korte duur.

Zeer vaak:

- hoofdpijn;
- vermoeidheid.

Vaak:

- loopneus en zere keel;
- slapeloosheid (slaapproblemen);
- duizeligheid;
- oogirritatie;
- buikpijn;
- verhoogde zweetproductie;
- huiduitslag, netelroos;
- gewrichts- en spierpijn;
- koorts, koude rillingen, algemeen gevoel van onbehagen;
- pijn, roodheid, zwelling of harde bult op de plaats waar de injectie is gegeven, verminderde beweging in geïnjecteerde arm

Bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken bij kinderen

Kinderen en jongeren van 6 maanden tot en met 17 jaar

In een klinisch onderzoek waren de incidentie en aard van de bijwerkingen na de eerste en tweede vaccinatie vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gemeld door de populatie volwassenen en ouderen die Celvapan gebruikte. Er zijn wel enkele verschillen in de frequentie en de aard van de bijwerkingen waargenomen. Met name hoofdpijn, vertigo (draaiend gevoel), hoesten, misselijkheid, overgeven, diarree, pijn in armen of benen, en vermoeidheid kwamen vaak voor bij kinderen en jongere volwassenen.

Bovendien kwam bij kinderen van 9 tot en met 17 jaar pijn op de injectieplaats zeer vaak voor.

Bij kinderen van 6 tot en met 35 maanden kwamen zeer vaak onderbroken slaap en koorts voor, en werden vaak verminderde eetlust, rusteloosheid, prikkelbaarheid, huilen en sufheid gemeld.

Bijwerkingen in pandemisch observatieonderzoek met CELVAPAN (H1N1)v

Resultaten van een klinisch onderzoek uitgevoerd op het vaccin dat in de handel is gebracht bevestigden het veiligheidsprofiel zoals waargenomen in klinische onderzoeken. De volgende bijwerkingen zijn gemeld met een hogere frequentie categorie dan in de andere klinische onderzoeken:

Volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder:

Zeer vaak: pijn en roodheid op de plaats waar de injectie is gegeven, pijnlijke spieren
Soms: influenza-achtige ziekte

Kinderen en jongeren in de leeftijd van 5 tot 17 jaar:

Zeer vaak: vermoeidheid, hoofdpijn
Soms: hoesten

Kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 5 jaar:

Zeer vaak: roodheid op de plaats waar de injectie is gegeven, suf voelen, prikkelbaarheid, verlies van eetlust, huilen

• **Klinisch onderzoek met een vergelijkbaar vaccin**

In een onderzoek met een vergelijkbaar griepvaccin (met H5N1-vaccinstam) bij gezonde volwassenen en ouderen, bij personen met verzwakt immuunsysteem en patiënten met een chronische ziekte, lijkt het veiligheidsprofiel op het veiligheidsprofiel bij gezonde volwassenen.

• **Bijwerkingen waargenomen tijdens postmarketing surveillance**

De volgende bijwerkingen zijn opgetreden met Celvapan (H1N1)v bij volwassenen en kinderen na vaccinatie tegen pandemische griep.

- Allergische reacties, inclusief anafylactische reacties leidend tot een gevaarlijke daling van de bloeddruk die, indien niet behandeld, kan leiden tot shock. Uw arts weet dat dit kan gebeuren en kan indien nodig meteen een spoedbehandeling instellen.
- Toevallen als gevolg van koorts.
- Verminderde gevoeligheid van de huid.
- Pijn in armen en/of benen (in de meeste gevallen gerapporteerd als pijn in de gevaccineerde arm).
- Griepachtige ziekte.
- Zwelling van weefsel net onder de huid.

• **Bijwerkingen waargenomen bij griepvaccins die routinematig jaarlijks worden toegediend**

Onderstaande bijwerkingen zijn opgetreden in de dagen of weken na vaccinatie met griepvaccins die routinematig jaarlijks toegediend worden. Deze bijwerkingen kunnen zich ook voordoen met Celvapan.

Soms:

- algemene huidreacties waaronder urticaria (netelroos).

Zelden:

- ernstige stekende of kloppende pijn in een of meerdere zenuwen;
- laag aantal bloedplaatjes dat kan leiden tot bloedingen of blauwe plekken.

Zeer zelden:

- vasculitis (ontsteking van de bloedvaten die huiduitslag, gewrichtspijn en nierproblemen kan veroorzaken);

- neurologische aandoeningen zoals encefalomyelitis (ontsteking van het centrale zenuwstelsel), neuritis (ontsteking van de zenuwen) en een vorm van verlamming, bekend als het syndroom van Guillain-Barré.

Als een van deze bijwerkingen optreedt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Na eerste opening moet de injectieflacon binnen maximaal 3 uur worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Werkzame stof:

Griepvaccin bestaande uit volledig virion, geïnactiveerd met het antigeen van de stam*:

A/California/07/2009 (H1N1)v	7,5 microgram**
per dosis van 0,5 ml	

* gekweekt in Verocellen (continue cellijn van zoogdierlijke oorsprong)

** hemagglutinine

Andere stoffen:

De andere stoffen in dit middel zijn: trometamol, natriumchloride, water voor injecties en polysorbaat 80.

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

Celvapan is een heldere tot opaalachtige, doorschijnende vloeistof.

Eén verpakking met Celvapan bevat 20 multidoseringsinjectieflacons met 5 ml suspensie voor injectie voor 10 doses.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.
Bohumil 138
28163 Jevany
Tsjechische Republiek

Fabrikant:

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Oostenrijk

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

Andere informatiebronnen

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

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

Vóór toediening moet het vaccin op kamertemperatuur worden gebracht en de injectieflacon goed worden geschud.

Na eerste opening moet de injectieflacon binnen maximaal 3 uur worden gebruikt.

Elke vaccindosis van 0,5 ml wordt in een injectiespuit opgezogen.

Het vaccin mag niet intravasculair worden toegediend.

Al het ongebruikte vaccin en vialmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.