

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arepanrix, suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie
Pandemisch influenzavaccin (H1N1)v (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na menging bevat 1 dosis (0,5 ml):

Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen* bevat equivalent aan:

A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam (X-179A) 3,75 microgram**

* gekweekt in eieren

** hemagglutinine

Dit vaccin voldoet aan de aanbevelingen van de WHO en het EU-besluit voor een pandemie.

AS03-adjuvans bestaat uit squaleen (10,69 milligram), DL- α -tocoferol (11,86 milligram) en polysorbaat 80 (4,86 milligram).

De suspensie en emulsie vormen na menging een multidoseringsvaccin in injectieflacon. Zie rubriek 6.5 voor het aantal doses per injectieflacon.

Hulpstoffen: het vaccin bevat 5 microgram thiomersal.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie.

De suspensie is een doorzichtige tot melkwitte, opaalachtige suspensie, die enigszins kan neerslaan.

De emulsie is een witachtige, homogene 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

Dosering

De doseringsadviezen houden rekening met de beschikbare gegevens uit:

- lopende klinische studies bij gezonde proefpersonen die een enkele dosis Arepanrix (H1N1) kregen

- klinische studies bij gezonde proefpersonen (waaronder oudere personen) die twee doses kregen van een versie van Arepanrix, die 3,75 µg HA bevat afkomstig van A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

En ook uit:

- nog lopende klinische studies bij gezonde proefpersonen die een enkele of twee doses kregen van een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces
- klinische studies bij gezonde proefpersonen, die twee doses kregen van een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H5N1 geproduceerd volgens een ander proces

Bij sommige leeftijdsgroepen zijn er beperkte klinische studiegegevens (volwassenen tussen 60 en 79 jaar en kinderen van 10 tot 17 jaar), zeer beperkte klinische studiegegevens (ouderen van 80 jaar en ouder, kinderen van 6 maanden tot 9 jaar) of geen gegevens (kinderen jonger dan 6 maanden) met een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H5N1 of van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces, zoals aangegeven in rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1.

Volwassenen van 18 tot 60 jaar:

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

Immunogeniteitsgegevens verkregen 3 weken na toediening van Arepanrix (H1N1) uit klinische studies suggereren dat een eenmalige dosis voldoende zou kunnen zijn.

Wanneer een tweede dosis wordt gegeven, moet er een tussenperiode van ten minste 3 weken zitten tussen de eerste en de tweede dosis.

Ouderen (ouder dan 60 jaar):

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

Immunogeniciteitsgegevens verkregen uit klinische studies 3 weken na toediening van een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces suggereren dat een eenmalige dosis voldoende zou kunnen zijn.

Wanneer een tweede dosis wordt gegeven, moet er een tussenperiode van ten minste 3 weken zitten tussen de eerste en de tweede dosis.

Kinderen en adolescenten van 10-17 jaar:

Immunogeniteitsgegevens verkregen uit klinische studies 3 weken na toediening van een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces suggereren dat de dosering in overeenstemming kan zijn met de doseringsadviezen voor volwassenen.

Kinderen vanaf 6 maanden tot en met 9 jaar:

Eén dosis van 0,25 ml van het vaccin op een gekozen datum.

Voorlopige immunogeniteitsgegevens verkregen met een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces bij een beperkt aantal kinderen in de leeftijd van 6-35 maanden wijzen uit, dat er een verdere immuunrespons is op een tweede dosis van 0,25 ml toegediend na een tussenperiode van 3 weken.

Bij toediening van een tweede dosis dient de beschikbare informatie in rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1 in overweging te worden genomen.

Kinderen jonger dan 6 maanden oud:

Op dit ogenblik wordt vaccinatie voor deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

Het wordt aanbevolen dat iedereen, die de eerste dosis Arepanrix krijgt toegediend, het hele vaccinatieschema met Arepanrix afmaakt (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Vaccinatie dient te worden uitgevoerd via intramusculaire injectie bij voorkeur in de deltapier (bovenarm) of in het anterolaterale gedeelte van de dij (afhankelijk van de spiermassa).

4.3 Contra-indicaties

Eerder opgetreden (levensbedreigende) anafylactische reactie op één van de bestanddelen of residuen (ei en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, gentamicinesulfaat en natriumdeoxycholaat) van dit vaccin. Wanneer vaccinatie noodzakelijk wordt geacht, dan moet directe reanimatieapparatuur beschikbaar zijn voor noodgevallen.

Zie rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dit vaccin aan personen met bekende overgevoeligheid (andere dan anafylactische reactie) voor het werkzame bestanddeel, één van de hulpstoffen, thiomersal of residuen (ei en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, gentamicinesulfaat en natriumdeoxycholaat).

Zoals geldt voor alle injecteerbare vaccins, dienen adequate medische behandeling en supervisie direct beschikbaar te zijn, in het geval zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen met hevige koorts of acute infecties, mits de pandemische situatie dit toestaat.

Arepanrix mag absoluut nooit intravasculair worden toegediend.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van Arepanrix via de subcutane toedieningsweg. Daarom dient een behandelend arts de voordelen en de mogelijke risico's af te wegen van toediening aan personen met trombocytopenie of een bloedingsziekte die een contra-indicatie is voor intramusculaire toediening tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico van bloedingen.

Er zijn geen gegevens over de toediening van AS03-adjuvansvaccins voor of na toediening van andere influenzavaccins, bestemd voor prepandemisch of pandemisch gebruik.

De antilichaamrespons bij patiënten met endogene of iatrogene immunosuppressie kan mogelijk ontoereikend zijn.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit klinische studies met Arepanrix of met een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces over veiligheid en immunogeniteit bij kinderen jonger dan 6 maanden. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar uit een klinische studie met een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces bij gezonde kinderen in de leeftijd van 10 tot 17 jaar, zeer beperkte gegevens beschikbaar uit een klinische studie met het AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces bij gezonde kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden en beperkte gegevens uit een studie met een versie van een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H5N1 geproduceerd volgens een ander proces bij kinderen in de leeftijd van 3-9 jaar.

Zeer beperkte gegevens met een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden (n=51), die twee doses van 0,25 ml (halve volwassenendosis) kregen toegediend met een tussenperiode van 3 weken, wijzen op

een toename van het aantal injectieplaatsreacties en algemene symptomen (zie rubriek 4.8). In het bijzonder kan het aantal gevallen van koorts (okselt temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) behoorlijk toenemen na de tweede dosis. Daarom wordt aangeraden bij jonge kinderen (tot circa 6 jaar oud) na iedere vaccinatie de lichaamstemperatuur te controleren en maatregelen te nemen om de koorts te verlagen (bijvoorbeeld door koortsverlagende medicatie wanneer dit klinisch noodzakelijk wordt geacht).

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar uit klinische studies met een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces bij volwassenen ouder dan 60 jaar en zeer beperkte bij volwassenen ouder dan 80 jaar.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over veiligheid, immunogeniteit en werkzaamheid die de uitwisseling van Arepanrix met andere H1N1 pandemische vaccins ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gegevens verkregen over gelijktijdige toediening van een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces met een seizoens-influenzavaccin zonder adjuvans (Fluarix gesplitst virion, geïnactiveerd vaccin) bij gezonde volwassenen ouder dan 60 jaar wezen niet op enige significante interferentie met de immuunrespons van het AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v. De immuunrespons van Fluarix was bevredigend.

Gelijktijdige toediening werd niet in verband gebracht met hogere aantallen lokale of systemische bijwerkingen vergeleken met toediening van alleen het AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v.

Daarom wijzen de gegevens erop dat Arepanrix gelijktijdig kan worden toegediend met seizoens-influenzavaccins zonder adjuvans (met toediening in tegenovergestelde ledematen).

Gegevens verkregen na toediening van een seizoensinfluenzavaccin zonder adjuvans (Fluarix, gesplitst virion vaccin) drie weken voor toediening van een dosis van een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces bij gezonde volwassenen ouder dan 60 jaar wijzen niet op enige significante interferentie met de immuunrespons op het AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v. Daarom tonen de gegevens aan dat Arepanrix drie weken na de toediening van seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans mag worden toegediend.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdige toediening van Arepanrix met andere vaccins. Als gelijktijdige toediening van een ander vaccin echter wordt overwogen dan dienen de vaccins in verschillende ledematen te worden gegeven. De bijwerkingen kunnen dan heviger zijn.

De immunologische reactie kan afgenomen zijn in het geval dat de patiënt een immunosuppressieve behandeling ondergaat.

Na vaccinatie tegen influenza zijn vals-positieve uitslagen waargenomen bij serologische testen waarbij gebruik wordt gemaakt van de ELISA-methode voor de detectie van antilichamen tegen humaan immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1), hepatitis-C-virus en, met name, HTLV-1. In deze gevallen is de uitslag van de Western Blot methode negatief. Deze voorbijgaande vals-positieve resultaten zouden kunnen liggen aan een IgM-kruisreactie door het vaccin.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn op dit ogenblik geen gegevens beschikbaar over gebruik van Arepanrix bij zwangere vrouwen. Gegevens van zwangere vrouwen die werden gevaccineerd met andere geïnactiveerde seizoensvaccins zonder adjuvans wijzen niet op misvormingen of op foetale of neonatale toxiciteit.

Onderzoeken bij dieren met Arepanrix wijzen niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Arepanrix kan worden overwogen gedurende de zwangerschap indien dit noodzakelijk wordt geacht, dit met inachtneming van de officiële richtlijnen.

Arepanrix kan worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

Een aantal van de effecten vermeld in rubriek 4.8 “Bijwerkingen” kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

- Klinische onderzoeken

De gemelde bijwerkingen zijn gerangschikt volgens frequentie van voorkomen:

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 ($< 1/10.000$)

De incidentie van bijwerkingen is geëvalueerd bij circa 4.500 proefpersonen vanaf 18 jaar oud, die een versie van Arepanrix kregen die 3,75 microgram HA bevatte afkomstig van A/Indonesië/5/2005 (H5N1).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: lymfadenopathie

Psychische stoornissen

Soms: insomnia

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid, paresthesie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspneu

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: nausea, diarree

Soms: abdominale pijn, braken, dyspepsie, maagongemak

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: zweten

Soms: pruritus, rash

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zeer vaak: gewrichtspijn, spierpijn

Soms: rugpijn, skeletspierstijfheid, nekpijn, spierspasme, pijn in extremiteiten

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: pijn op de injectieplaats, vermoeidheid

Vaak: roodheid op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, koorts, rillingen

Soms: injectieplaatsreacties (zoals blauwe plekken, induratie, pruritus, wam gevoel), asthenie, borstkaspijn, malaise

Additionele reactogeniciteitsgegevens zijn beschikbaar uit klinische studies bij gezonde proefpersonen van verschillende leeftijdsgroepen, vanaf 6 maanden en ouder, die een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces kregen. De beschikbare gegevens zijn als volgt:

Volwassenen:

In een klinische studie is de reactogeniciteit van de eerste dosis van een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces onderzocht bij gezonde volwassenen van 18-60 jaar oud (n=120) en ouder dan 60 jaar (n=120). De frequentie van de bijwerkingen was vergelijkbaar tussen de leeftijdsgroepen, behalve voor roodheid (vaker bij proefpersonen van > 60 jaar oud) en rillingen en zweten (vaker bij proefpersonen van 18-60 jaar oud).

Een andere klinische studie onderzocht de reactogeniciteit bij gezonde volwassenen van 18-60 jaar oud, die twee doses van een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces kregen. Na de tweede dosis waren er hogere aantallen van de meest gangbare bijwerkingen (zoals vermoeidheid, hoofdpijn, artralgie, rillingen, zweten en koorts) in vergelijking met de eerste dosis.

Kinderen van 10-17 oud

In een klinische studie, waarin de reactogeniciteit werd onderzocht bij kinderen van 10 tot 17 jaar oud, die twee 0,5 ml doses (met een tussenperiode van 21 dagen) van een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces kregen, was er geen toename van de reactogeniciteit na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis. Maagdarmselverschijselen en rillingen werden in hogere aantallen gemeld in vergelijking met de bovenvermelde aantallen uit de studies met een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H5N1 geproduceerd volgens een ander proces.

Kinderen van 3-9 jaar oud:

Een klinisch onderzoek heeft de reactogeniciteit onderzocht bij kinderen in de leeftijd van 3 tot 5 en van 6 tot 9 jaar, die een halve volwassenendosis (dus 0,25 ml) van een AS03-adjuvans vaccin met HA afkomstig van H1N1 geproduceerd volgens een ander proces kregen toegediend, was de frequentie van de bijwerkingen zoals weergegeven in de tabel:

Bijwerking	3-5 jaar	6-9 jaar
pijn	60,0%	63,1%
roodheid	26,7%	23,1%
zwelling	21,7%	23,1%
rillingen	13,3%	10,8%
zweten	10,0%	6,2%
koorts >38°C	10,0%	4,6%
koorts>39°C	1,7%	0,0%
diarree	5,0%	NA
suf voelen	23,3%	NA
prikkelbaarheid	20,0%	NA
verlies van eetlust	20,0%	NA

artralgie	NA	15,4%
myalgie	NA	16,9%
vermoeidheid	NA	27,7%
maagdarmsstelsel	NA	13,8%
hoofdpijn	NA	21,5%

NA= niet beschikbaar

Op dit ogenblik zijn er geen gegevens beschikbaar over de reactogeniciteit na een tweede halve volwassenendosis (dus 0,25 ml) van een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1 geproduceerd volgens een ander proces bij kinderen van 3-9 jaar oud. Echter, in een andere klinische studie, die de reactogeniciteit onderzocht bij kinderen van 3-9 jaar oud, die twee volwassenendoses (dus 0,5 ml) (met een tussenperiode van 21 dagen) van een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1 geproduceerd volgens een ander proces kregen, werd er een toename waargenomen van injectieplaatsreacties en algemene symptomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.

Kinderen van 6-35 maanden oud

Een klinische studie heeft de reactogeniciteit bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden onderzocht, die de halve volwassenendosis (dus 0,25 ml) kregen van een AS03-bevatend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces, (met een tussenperiode van 21 dagen). Na de tweede dosis werd over het geheel genomen een toename waargenomen van injectieplaatsreacties en algemene symptomen bij de leeftijdsgroep van 6 tot 35 maanden, met name in het aantal gevallen van koorts (gemeten onder de oksel) ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). De totale frequentie per dosis van de volgende bijwerkingen was zoals weergegeven in de tabel:

Bijwerkingen	Na dosis 1	Na dosis 2
pijn	31,4%	41,2%
roodheid	19,6%	29,4%
zwelling	15,7%	23,5%
koorts ($>38^{\circ}\text{C}$) (okseltemperatuur)	5,9%	43,1%
koorts ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) (okseltemperatuur)	0,0%	3,9%
duizeligheid	7,8%	35,3%
prikkelbaarheid	21,6%	37,3%
verlies van eetlust	9,8%	39,2%

Reactogeniciteit is eveneens onderzocht bij gezonde vrijwilligers tussen 18 en 60 jaar die een eerste dosering van 0,5 ml van ofwel Arepanrix (H1N1) (n=167) of een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces kregen toegediend. De bijwerkingenfrequentie was vergelijkbaar tussen de beide groepen.

- Post-marketing-surveillance

AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces

Behalve de bijwerkingen gemeld bij de klinische studies, werden de volgende bijwerkingen gemeld gedurende de post-marketing ervaringen met een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces:

Immuunsysteemaandoeningen:
anafylaxie, allergische reacties

Zenuwstelselaandoeningen

koortsstuipen

Huid- en onderhuidaandoeningen:

angio-oedeem, gegeneraliseerde huidreacties, urticaria

Interpandemische trivalente vaccins

Uit post-marketing-surveillance van interpandemische, trivalente vaccins zijn ook de volgende bijwerkingen gemeld:

Zelden:

neuralgie, voorbijgaande trombocytopenie

Zeer zelden:

vasculitis met voorbijgaande betrokkenheid van de nieren

neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis, neuritis en Guillain-Barré syndroom.

Dit geneesmiddel bevat thiomersal (een organische kwikverbinding) als conserveermiddel en daardoor kunnen overgevoeligheidsreacties optreden (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: influenzavaccins, ATC-code J07BB02.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder zogenaamde “uitzonderlijke omstandigheden”. Dit betekent dat verdere informatie omtrent dit geneesmiddel wordt verwacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) zal regelmatig alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen over dit geneesmiddel, beoordelen en zonodig zal deze SmPC worden aangepast.

Een klinische studie met Arepandrix (H1N1) heeft beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens opgeleverd drie weken na toediening van een enkele dosering aan gezonde vrijwilligers tussen 18 en 60 jaar oud.

Op dit ogenblik verschaffen klinische studies met een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces:

- beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens verkregen 3 weken na toediening van een eenmalige dosis bij gezonde volwassenen van 18-79 jaar oud
- beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens verkregen na toediening van twee doses bij gezonde volwassenen van 18-60 jaar oud
- zeer beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens verkregen 3 weken na toediening van een eenmalige dosis bij gezonde volwassenen van ouder dan 80 jaar
- beperkte immunogeniciteitsgegevens verkregen 3 weken na toediening van een enkele dosering van 0,25 ml of 0,5 ml bij gezonde kinderen van 10-17 jaar oud
- beperkte veiligheidsgegevens verkregen na toediening van 0,25 ml of twee doses van 0,5 ml aan gezonde kinderen tussen 10-17 jaar oud

- zeer beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens verkregen 3 weken na een eenmalige toediening van een halve volwassenen dosering (dus 0,25 ml) aan gezonde kinderen van 3-9 jaar oud
- zeer beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens verkregen 3 weken na toediening van een halve volwassenendosis (dus 0,25 ml) bij gezonde kinderen van 6-35 maanden oud

Klinische studies met een versie van Arepanrix met 3,75 µg HA afkomstig van A/Indonesia/05/2005 (H5N1) verschaffen aanvullende veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens bij gezonde volwassenen, met inbegrip van ouderen.

Immuunrespons op Arepanrix (H1N1) bij volwassenen van 18-60 jaar oud:

In een klinische studie waarin de immunogeniciteitsgegevens werden onderzocht bij gezonde vrijwilligers van 18 tot 60 jaar oud, die ofwel Arepanrix (H1N1) (n=167) kregen of een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces (n=167), was de anti-hemagglutinine (anti-HA) antilichaamrespons 21 dagen na toediening van de eerste dosering als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtig	
	Arepanrix (H1N1) n=164)	AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces n=164
Seroprotectie ¹	100%	97,6%
Seroconversie ²	97,6%	93,9%
Seroconversiefactor ³	41,5	32,0

¹ seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) titer $\geq 1:40$;

² seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van $\geq 1:40$ of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

³ seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en vóór vaccinatie.

Immuunrespons op een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig uit H1N1v geproduceerd volgens een ander proces:

Volwassenen van 18-60 jaar oud

Bij twee klinische studies (D-Pan H1N1-007 en D-Pan H1N1-008) waarin de immunogeniciteit werd geëvalueerd was de anti-hemagglutinine (anti-HA) antilichaamrespons bij gezonde proefpersonen van 18-60 jaar als volgt:

anti-HA- antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 dagen na 1e dosis		21 dagen na 2e dosis		21 dagen na 1e dosis	
	Totaal aantal geïnccludeer- de personen n=60 [95% BI]	Aantal personen sero- negatief voor vaccinatie n=37 [95% BI]	Totaal aantal geïnccludeer- de personen n=59 [95% BI]	Aantal personen sero- negatief voor vaccinatie n=37 [95% BI]	Totaal aantal geïnccludeer- de personen n=120 [95% BI]	Aantal personen sero- negatief voor vaccinatie n=76 [95% BI]

Seroprotectie ¹	100% [94,0;100]	100% [90,5;100]	100% [93,9;100]	100% [90,5;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]
Seroconversie ²	98,3% [91,1;100]	100% [90,5;100]	98,3% [90,9;100]	100% [90,5;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]
Seroconversie-factor ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

¹ seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatiëremming (HI) titer $\geq 1:40$;

² seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van $\geq 1:40$ of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

³ seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en vóór vaccinatie.

Ouderen (> 60 jaar oud)

Studie D-Pan H1N1-008 onderzocht ook de immunogeniciteit bij gezonde proefpersonen (n=120) van > 60 jaar oud (gestratificeerd in reeksen van 61 tot 70, 71 tot 80 en > 80 jaar oud).

De anti-HA antilichaamrespons 21 dagen na de eerste dosis was als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam					
	61-70 jaar		71-80 jaar		>80 jaar	
	Totaal aantal geïncubeerde personen n=75 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=43 [95 % BI]	Totaal aantal geïncubeerde personen n=40 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=23 [95 % BI]	Totaal aantal geïncubeerde personen n=5 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=3 [95 % BI]
Seroprotectie ¹	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Seroconversie ²	80,0% [69,2;88,4]	81,4% [66,6;91,6]	77,5% [61,5;89,2]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Seroconversiefactor ³	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]

¹ seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatiëremming (HI) titer $\geq 1:40$;

² seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van $\geq 1:40$ of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

³ seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en vóór vaccinatie.

Kinderen van 10-17 jaar oud

Twee klinische studies onderzochten de immunogeniciteit van een halve (0,25 ml) dosis en een volledige volwassenendosis (0,5 ml) bij gezonde kinderen van 10-17 jaar oud. De anti-HA antilichaamrespons 21 dagen na de eerste dosis was als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtig			
	halve dosis		volledige dosis	
	totaal aantal geïncubeerde	seronegatie-ve personen	totaal aantal geïncubeerde	seronegatieve personen voor

	personen n=58 [95% BI]	voor vaccinatie n=38 [95% BI]	personen n=97 [95% BI]	vaccinatie n=61 [95% BI]
Seroprotectie ¹	98,3% [90,8; 100]	97,4% [86,2; 99,9]	100% [96,3; 100]	100% [94,1; 100]
Seroconversie ²	96,6% [88,1; 99,6]	97,4% [86,2; 99,9]	96,9% [91,2; 99,4]	100% [94,1; 100]
Seroconversiefactor ³	46,7 [34,8; 62,5]	67,0 [49,1; 91,3]	69,0 [52,9; 68,4]	95,8 [78,0; 117,7]

¹ seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatiëremming (HI) titer $\geq 1:40$; ² seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van $\geq 1:40$ of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben; ³ seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en vóór vaccinatie.

Kinderen van 3 tot 9 jaar oud

In een klinisch onderzoek waarin kinderen van 3 tot 9 jaar oud een halve volwassenendosering (0,25 ml) van een AS03-bevattend vaccin met 3,75 µg HA afkomstig van A/California/7/2009 (H1N1)v-achtig kregen, waren de anti-HA antilichaamresponses 21 dagen na de eerste dosering als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtig			
	3-5 jaar oud		6-9 jaar oud	
	totaal aantal geïncubeerde personen n=30 [95% BI]	seronegatie- ve personen voor vaccinatie n=27 [95% BI]	totaal aantal geïncubeerde personen n=30 [95% BI]	seronegatieve personen voor vaccinatie n=29 [95% BI]
Seroprotectie ¹	100% [88,4; 100]	100% [87,2; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1; 100]
Seroconversie ²	100% [88,4; 100]	100% [87,2; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1; 100]
Seroconversiefactor ³	31,4 [25,4; 41,2]	36,4 [29,1; 45,4]	36,3 [28,0; 47,2]	37,4 [28,7; 48,7]

¹ seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatiëremming (HI) titer $\geq 1:40$; ² seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van $\geq 1:40$ of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben; ³ seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en vóór vaccinatie.

Kinderen van 6-35 maanden oud

Een andere klinische studie waren de anti-HA antilichaamrespons 21 dagen na een eerste en een tweede halve volwassenendosis (dus 0,25 ml) bij gezonde kinderen van 6 maanden tot 35 maanden oud (gestratificeerd in reeksen van 6 tot 11, 12 tot 23 en 24 tot 35 maanden oud) als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam						
	6-11 maanden			12-23 maanden ⁴		24-35 maanden ⁴	
	na 1e dosis	na 2e dosis	na 1e dosis	na 1e dosis	na 2e dosis	na 1e dosis	na 2e dosis

	Totaal aantal geïncubeerde personen [95 % BI]		Aantal personen seronegatief voor vaccinatie [95 % BI]	Totaal aantal geïncubeerde personen [95 % BI]		Totaal aantal geïncubeerde personen [95 % BI]	
	n=17	n=17	n=14	n=17	n=16	n=16	n=17
Seroprotectie ¹	100 % [80,5;100]	100 % [80,5;100]	100 % [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4; 100]	100 % [79,4; 100]	100 % [80,5; 100]
Seroconversie ²	94,1 % [71,3;99,9]	100 % [80,5;100]	100 % [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4; 100]	100 % [79,4; 100]	100 % [80,5; 100]
Seroconversiefactor ³	44,4 [24,1;81,5]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91;96,20]	76,9 [55,7; 106,1]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7; 71,1]	409,1 [320,7; 521,9]

¹ seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) titer $\geq 1:40$;

² seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van $\geq 1:40$ of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

³ seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en vóór vaccinatie,

⁴ alle proefpersonen seronegatief voor vaccinatie

De klinische relevantie van de hemagglutinatieremming (HI) titer $\geq 1:40$ bij kinderen is onbekend.

Analyse van een subgroep van 36 proefpersonen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden wees uit, dat 80,6% 21 dagen na de eerste dosis een 4-voudige verhoging in serum neutraliserende antilichamen had (66,7% bij 12 proefpersonen van 6 tot 11 maanden oud, 91,7 % bij 12 proefpersonen van 12 tot 23 maanden oud en 83,3 % bij 12 proefpersonen van 24 tot 35 maanden oud).

Immuunrespons op een versie van Arepanrix 3,75 µg HA, afkomstig van A/Indonesië/05/2005 (H5N1):

In drie klinische studies is de immunogeniciteit onderzocht van een versie van Arepanrix met 3,75 µg HA, afkomstig van A/Indonesië/05/2005 (H5N1) bij personen van 18 jaar en ouder na een 0, 21 dagenschema.

In een consistentiestudie waren de anti-hemagglutinine (anti-HA) antilichaamrespons 21 dagen en zes maanden na de tweede dosering als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/Indonesië/5/2005			
	18-60 jaar		>60 jaar	
	Dag 42 n=1.488	Dag 180 n = 353	Dag 42 n = 479	Dag 180 n = 104
Seroprotectie ¹	91%	62%	76.8%	63.5%
Seroconversie ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Seroconversiefactor ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹ seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) titer $\geq 1:40$;

² seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van $\geq 1:40$ of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

³ seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en vóór vaccinatie.

21 Dagen na de tweede dosis werd een viervoudige toename in serumneutraliserend antilichaam tegen A/Indonesia/5/2005 bereikt bij 94,4% van de personen tussen 18 en 60 jaar oud en bij 80,4% van de personen ouder dan 60 jaar.

In een andere studie waren de anti-hemagglutinine (anti-HA) antilichaamresponses bij personen tussen 18 en 64 jaar oud als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/Indonesia/5/2005		
	Dag 21 n = 145	Dag 42 n = 145	Dag 180 n = 141
Seroprotectie ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Seroconversie ²	42,1%	97,2%	54,6%
Seroconversiefactor ³	4,5	92,9	5,6

¹ seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) titer $\geq 1:40$; ² seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van $\geq 1:40$ of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben; ³ seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en vóór vaccinatie.

Een viervoudige toename in serumneutraliserende antilichaamtiter tegen A/Indonesia/5/2005 werd bereikt met 76,6% bij personen op dagen 21, 97,9% op dag 42 en 91,5% op dag 180.

Kruisreactieve immuunresponsen veroorzaakt door een versie van Arepanrix dat 3,75 µg HA bevat afkomstig van A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

In een consistentiestudie werd een viervoudige toename in serumneutraliserende antilichamen tegen A/Vietnam/1194/2004 bereikt op dag 42 bij 65,5% van de personen van 18-60 jaar en bij 24,1% van de personen ouder dan 60 jaar.

In een andere klinische studie waren de anti-HA responsen tegen A/Vietnam/1194/2004 na toediening van een versie van Arepanrix, die 3,75 µg HA afkomstig van A/Indonesia/5/2005 (H5N1) bevat als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004		
	Dag 21 n=145	Dag 42 n=145	Dag 180 n=141
Seroprotectie ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Seroconversie ²	13,1%	62,1%	9,2%
Seroconversiefactor ³	1,9	7,6	1,7

¹ seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) titer $\geq 1:40$; ² seroconversie: deel van de proefpersonen dat of seronegatief was vóór de vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer heeft van $\geq 1:40$ of seropositief was vóór de vaccinatie en een viervoudige titerverhoging heeft; ³ seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en vóór vaccinatie.

Een viervoudige toename van de neutraliserende antilichaamtiter in serum tegen A/Vietnam/1194/2004 werd waargenomen bij 44,7% van de personen op dag 21, bij 53,2% op dag 42 en bij 38,3% op dag 180.

Gegevens uit niet-klinisch onderzoek:

Het vermogen om bescherming te verkrijgen tegen homologe en heterologe vaccinstammen is niet-klinisch beoordeeld met A/Indonesië/05/05 (H5N1) met gebruik van een challenge-testmodel met fretten.

- Challenge met een homologe pandemische H5N1 stam (A/Indonesië/5/2005)

Bij dit beschermingsexperiment werden de fretten (6 fretten per groep) intramusculair geïmmuniseerd met een vaccinkandidaat die drie verschillende doseringen H5N1-antigeen bevatte (7,5, 3,8 en 1,9 µg HA-antigeen) met als adjuvans de standaarddosering of een halve dosering AS03. De controlegroepen bestonden uit fretten die waren geïmmuniseerd met alleen het adjuvans, en met een vaccin zonder adjuvans (7,5 microgram HA). De fretten, die waren geïmmuniseerd met het H5N1-influenzavaccin zonder adjuvans, waren niet beschermd tegen overlijden en vertoonden vergelijkbare virale lading in de longen en vergelijkbare virale transmissie in de bovenste luchtwegen als fretten, die alleen met de adjuvans geïmmuniseerd waren. In tegenstelling hiermee was de combinatie van een reeks H5N1-antigeen doseringen met AS03-adjuvans in staat na intra-tracheale challenge met een homoloog wild-type H5N1-virus te beschermen tegen mortaliteit en verlaagde het de virale ladingen in de longen en de virale transmissie. Serologisch testen liet een directe correlatie zien tussen vaccineïnduceerde HI en neutraliserende antilichaamtiter bij beschermde dieren vergeleken met de antigeen- en adjuvans controlegroepen.

- Challenge met een heterologe pandemische H5N1 stam (A/Hong Kong/156/97)

Bij dit beschermingsexperiment werden de fretten (6 fretten per groep) intramusculair geïmmuniseerd met een vaccinkandidaat die vier verschillende doseringen H5N1-antigeen bevatte (3,75, 1,5, 0,6 en 0,24 µg HA-antigeen) met als adjuvans een halve dosering AS03. Bovendien werd één groep van zes fretten geïmmuniseerd met een vaccinkandidaat die 3,75 µg H5N1 + een volledige dosis AS03 bevat en één controlegroep bevatte fretten geïmmuniseerd met een vaccin zonder adjuvans (3,75 µg microgram HA). De resultaten van deze heterologe challenge studie liet een bescherming zien tussen 80,7%-100% bij alle kandidaatvaccins met adjuvans vergeleken met 43% bescherming bij het vaccin zonder adjuvans, waarmee het voordeel van toevoeging van AS03-adjuvans is aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing,

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens, verkregen meteen versie van Arepanrix dat 3,75 µg HA bevat afkomstig van A/Indonesië/05/2005 (H5N1), duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale tolerantie, vruchtbaarheid van de vrouw, toxiciteit voor embryo/foetus en toxiciteit na de geboorte (tot aan het einde van de borstvoedingsperiode).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Injectieflacon met suspensie:

Thiomersal
Natriumchloride (NaCl)
Dinatriumwaterstoffsfaat (Na_2HPO_4)
Kaliumdiwaterstoffsfaat (KH_2PO_4)
Kaliumchloride (KCl)
Water voor injecties

Injectieflacon met emulsie:

Natriumchloride (NaCl)
Dinatriumwaterstoffsfaat (Na_2HPO_4)
Kaliumdiwaterstoffsfaat (KH_2PO_4)
Kaliumchloride (KCl)
Water voor injecties

Voor adjuvantia, zie 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

18 maanden

Na menging moet het vaccin binnen 24 uur worden gebruikt. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C.

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

Een verpakking bevat:

- een verpakking van 50 injectieflacons (type I glas) met 2,5 ml suspensie met een stop (butylrubber).
- twee verpakkingen van 25 injectieflacons (type I glas) met 2,5 ml emulsie met een stop (butylrubber).

Het volume na menging van 1 injectieflacon suspensie (2,5 ml) met 1 injectieflacon emulsie (2,5 ml) geeft 10 doses van het vaccin (5 ml).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Arepanrix bestaat uit twee componenten:

Suspensie: multidose injectieflacon, die het antigeen bevat.

Emulsie: multidose injectieflacon, die het adjuvans bevat.

Vóór toediening dienen beide componenten te worden gemengd.

Instructies voor menging en toediening van het vaccin:

1. Voordat beide componenten worden gemengd, dienen de emulsie (adjuvans) en suspensie (antigeen) op kamertemperatuur te worden gebracht. Er kan een witachtige neerslag zichtbaar zijn in de injectieflacon met suspensie; deze neerslag is onderdeel van het normale fysieke uiterlijk van de suspensie. De emulsie heeft een witachtig uiterlijk.
2. Iedere injectieflacon moet worden geschud en visueel worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen (anders dan de witachtige neerslag die hierboven staat omschreven). Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan (zoals bijvoorbeeld rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
3. Het vaccin wordt gemengd door de inhoud van de injectieflacon met het adjuvans met een spuit op te zuigen en toe te voegen aan de injectieflacon met het antigeen.
4. Na toevoeging van het adjuvans aan het antigeen dient het mengsel goed te worden geschud. Het gemengde vaccin is een witachtige emulsie. Als iets anders wordt waargenomen, dient het vaccin te worden weggegooid.
5. Het totaalvolume in de Arepanrix injectieflacon na menging is ten minste 5 ml. Het vaccin moet toegediend worden volgens de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.2).
6. De injectieflacon dient vóór elke toediening goed te worden geschud en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan (zoals bijvoorbeeld rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
7. Elke dosis van het vaccin van 0,5 ml (volledige dosis) of van 0,25 ml (halve dosis) wordt met een spuit voor injectie opgezogen en intramusculair toegediend.
8. Na menging het vaccin binnen 24 uur gebruiken. Het gemengde vaccin kan worden bewaard in de koelkast (2°C - 8°C) of bij kamertemperatuur beneden 25°C. Als het gemengde vaccin wordt bewaard in de koelkast, moet het eerst op kamertemperatuur worden gebracht voordat het wordt opgetrokken.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a,
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
België

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

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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