

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Focetria suspensie voor injectie in voorgevulde spuit

Pandemisch influenzavaccin (oppervlakteantigen, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

* in eieren gekweekt

** uitgedrukt in microgram haemagglutinine.

Adjuvans MF59C.1 bevat:

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

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie, in voorgevulde spuit.

Melkwitte vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Dosering:

Volwassenen (18-60 jaar):

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

Immunogeniciteitsgegevens die werden verkregen drie weken na de toediening van Focetria (H1N1) in klinische onderzoeken tonen aan dat een enkele dosis voldoende is.

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

Ouderen (>60 jaar):

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

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

Kinderen en jongeren tussen 9 en 17 jaar:

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

Immunogeniciteitsgegevens die werden verkregen drie weken na de toediening van Focetria in klinische onderzoeken tonen aan dat een enkele dosis voldoende is. Indien er een tweede dosis wordt toegediend, moet er een interval van minstens drie weken zijn tussen de eerste en de tweede dosis.

Kinderen van 3 tot 8 jaar:

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

De immunogeniciteitsgegevens tonen aan dat er een verdere immunitetsreactie is op een tweede dosis van 0,5ml toegediend na een interval van drie weken.

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

Kinderen van 6 maanden tot 35 maanden:

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

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

Kinderen jonger dan 6 maanden:

Op dit moment wordt vaccinatie niet aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

Zie voor bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Focetria (H1N1) mag gelijktijdig worden toegediend met seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans. Gegevens betreffende gelijktijdige toediening van Focetria (H1N1) met een subunit seizoensinfluenzavaccin zonder adjuvans aan gezonde volwassenen tussen 18-60 jaar wezen niet op enige interferentie in de immuunrespons op Focetria. De immuunrespons op seizoensantigenen was bevredigend.

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

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

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

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

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

- Klinische onderzoeken

De gerapporteerde bijwerkingen worden vermeld volgens de volgende frequenties:

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

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

Volwassenen en ouderen

In een doorlopend klinisch onderzoek kregen 131 volwassenen en 123 ouderen twee doses 7,5 µg Focetria (H1N1) pandemisch vaccin toegediend. Het veiligheidsprofiel van Focetria was soortgelijk aan dat van de H5N1 modelvaccins. De meeste reacties waren mild van aard en van korte duur. De incidentie van symptomen die waargenomen werd bij patiënten ouder dan 60 was gewoonlijk lager dan die bij patiënten in de leeftijdsgroep 18-60 jaar.

Zeer vaak:

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

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

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

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

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Zelden: stuipen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: zweten

Soms: urticaria

Zelden: zwellen van de oogleden

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Zeer vaak: myalgie

Vaak: artralgie

Maagdarmselstoornissen

Vaak: misselijkheid

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

Vaak: ecchymose op de injectieplaats en koorts

Soms: influenza-achtige ziekte

Zelden: anafylaxe

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

Kinderen en adolescenten van 6 maanden tot 17 jaar

Klinische onderzoeken met Focetria (H1N1)

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

Bijwerkingen in de week volgend op vaccinatie van 87 kinderen van 3-8 jaar en 95 kinderen en adolescenten van 9-17 jaar oud die een formulering toegediend kregen van 7,5 µg werden als volgt gerapporteerd:

	Injectie 1	Injectie 2
Kinderen (tussen 3 en 8 jaar)	N=87	N=85
Gelijk welke bijwerking	67%	61%
Lokaal	56%	49%
Systemisch	32%	31%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3%/0%/0%	1%/1%/0%
Enige andere bijwerking	13%	15%
Adolescenten (9 tot 17 jaar)	N=95	N=94
Gelijk welke bijwerking	67%	55%
Lokaal	60%	49%
Systemisch	38%	26%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2%/0%/0%	1%/0%/0%
Enige andere bijwerking	11%	9%

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

Zeer vaak gemelde reacties bij kinderen en adolescenten van 3 tot 17 jaar:
pijn, verharding en erythema, malaise, myalgie, hoofdpijn en vermoeidheid.

Gegevens van 81 kinderen tussen 12-35 maanden die een formulering toegediend kregen van 7,5 µg, tonen aan dat in de loop van de week volgend op de eerste vaccinatie 68% van de patiënten ten minste één bijwerking, van welk type dan ook rapporteerde, 49% van de patiënten rapporteerde lokale reacties op de plaats van injectie en 53% van de patiënten rapporteerde systemische reacties.

Zeer vaak gemelde reacties bij kinderen van 12 -35 maanden:

Gevoeligheid, verharding en erythema, prikkelbaarheid, ongebruikelijk huilen, slaperigheid, diarree en verandering van de eetgewoonten

Bij 14% van de patiënten van 12-35 maanden oud werd er koorts van $\geq 38^{\circ}\text{C}$ gemeld, waarbij één patiënt (1%) meer dan 40°C koorts had.

Klinische onderzoeken met het H5N1 modelvaccin

Er is een klinisch onderzoek uitgevoerd met een H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C-1-adjuvans bij 471 kinderen van 6 maanden tot 17 jaar oud. Twee doses vaccin met H5N1

(A/Vietnam/1194/2004) bij een dosering van 7,5 μg haemagglutinine [HA]/dosis met MF59C-1-adjuvans werden toegediend met een interval van drie weken. Het effect van de toediening van een boosterdosis 12 maanden na de tweede dosering is ook geëvalueerd.

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

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

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

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

Percentages van deelnemers met gevraagde en ongevraagde reacties staan hieronder:

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

- Post-marketing bewaking

Focetria (H1N1)

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Lymfadenopathie.

Hartaandoeningen

Palpataties, tachycardie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Asthenie.

Skeletspierstelsel- bindweefsel- en botaandoeningen

Spierzwakte, pijn in de extremiteiten.

Ademhalingsstelselaandoeningen

Hoest.

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Maagdarmsstelselaandoeningen

Gastro-intestinale aandoeningen zoals misselijkheid, braken, buikpijn en diarree.

Zenuwstelselaandoeningen

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

Immuunsysteemaandoeningen

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

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

Zelden:

Voorbijgaande trombocytopenie.

Zeer zelden:

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccin, ATC-code: J07BB02

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “Uitzonderlijke omstandigheden”.

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

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

Klinische studies met Focetria tonen momenteel het volgende:

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

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

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

Immunitetsreactie op Focetria (H1N1)

- Onderzoeken met volwassenen en ouderen

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

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

	Volwassenen (18-60 jaar)			
Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis (dag 22)		21 dagen na 2 ^e dosis (dag 43)	
	Totaal N=120	Seronegatief bij baseline N=46	Totaal N=120	Seronegatief bij baseline N=46
Seroprotectiepercentage (95% CI)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (95% CI)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Seroconversie of significante verhoging (95% CI)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* gemeten door HI-analyse

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van HI

	Ouderen (> 60 jaar)			
Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis (dag 22)		21 dagen na 2 ^e dosis (dag 43)	
	Totaal N=117	Seronegatief bij baseline N=25	Totaal N=117	Seronegatief bij baseline N=25

Seroprotectiepercentage (95% CI)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (95% CI)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Seroconversie of significante verhoging (95% CI)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Onderzoeken met kinderen

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

	Kinderen en adolescenten (9-17 jaar)			
Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis (dag 22)		21 dagen na 2 ^e dosis (dag 43)	
	Totaal N=88	Seronegatief bij baseline N=51	Totaal N=88	Seronegatief bij baseline N=51
Seroprotectiepercentage (95% CI)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (95% CI)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Seroconversie of significante verhoging (95% CI)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* gemeten door HI-analyse

** geometrische gemiddelde verhoudingen van HI

^ Bijkomende gegevens zullen via dezelfde studie beschikbaar worden.

Gegevens over reacties op een tweede dosis toegediend na een interval van drie weken toonden een toename in algemene GMT van 793 tot 1065 (N=88) en een toename in GMT van 522 tot 870 bij kinderen die seronegatief waren bij baseline (N=51).

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

	Kinderen (3-8 jaar)			
Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis (dag 22)		21 dagen na 2 ^e dosis (dag 43)	
	Totaal N=70	Seronegatief bij baseline N=48	Totaal N=70	Seronegatief bij baseline N=48
Seroprotectiepercentage (95% CI)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (95% CI)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Seroconversie of significante verhoging (95% CI)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Gegevens over reacties op een tweede dosis toegediend na een interval van drie weken toonden een toename in algemene GMT van 319 tot 702 (N=70) en een toename in GMT van 247 tot 726 bij kinderen die seronegatief waren bij baseline (N=48).

Het seroprotectiepercentage*, het seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen voor H1N1 bij kinderen van 12-35 maanden door HI-analyse na een enkele dosis van 7,5µg Focetria waren als volgt:

Anti-HA-antistof	Kinderen (12-35 maanden)	
	Totaal N=80	Seronegatief bij baseline N=53
Seroprotectiepercentage (Dag 22)	99% (95% CI: 93-100)	100% (95% CI: 93-100)
GMR (Dag 22 tot Dag 1)	29 (95% CI: 17-50)	47 (95% CI: 30-75)
Seroconversie of significante verhoging (Dag 22)	96% (95% CI: 89-99)	100% (95% CI: 93-100)

De beperkte gegevens die beschikbaar zijn over de reacties op een tweede dosis toegediend na een interval van drie weken tonen een toename in de algemene GMT van 333 tot 976 (N=871) en een toename in GMT van 237 tot 776 bij kinderen die seronegatief waren bij baseline (N=46).

Immuunreactie op modelvaccin H5N1:

- **Onderzoeken met volwassenen en ouderen**

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

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

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

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

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

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

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

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

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

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

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

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

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

Onderzoeken met kinderen

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

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

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

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

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

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

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

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

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

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

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

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

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

• Ondersteunende onderzoeken

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

De serummonsters werden getest tegen de oorspronkelijke H5N3-stam en tegen een aantal H5N1-isolaten.

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride,
Kaliumchloride,
Kaliumdiwaterstoffosfaat,
Dinatriumfosfaatdihydraat,
Magnesiumchloridehexahydraat,
Calciumchloridedihydraat,
Natriumcitraat,
Citraanzuur,
Water voor injectie.

Zie voor het adjuvans rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

1 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

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

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

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

2 mei 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2010

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Focetria suspensie voor injectie in multidosisflacon

Pandemisch influenzavaccin (oppervlakteantigen, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

* in eieren gekweekt

** uitgedrukt in microgram haemagglutinine.

Adjuvans MF59C.1 bevat:

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

Hulpstoffen:

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

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

Dit is een houder die meerdere doses bevat.

Zie rubriek 6.5 voor het aantal doses per injectieflacon.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Melkwitte vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Dosering:

Volwassenen (18-60 jaar):

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

Immunogeniciteitsgegevens die werden verkregen drie weken na de toediening van Focetria (H1N1) in klinische onderzoeken tonen aan dat een enkele dosis voldoende is.

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

Ouderen (>60 jaar):

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

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

Zie rubriek 5.1.

Kinderen en jongeren tussen 9 en 17 jaar:

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

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

Kinderen van 3 tot 8 jaar:

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

De immunogeniciteitsgegevens tonen aan dat er een verdere immuniteitsreactie is op een tweede dosis van 0,5ml toegediend na een interval van drie weken.

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

Kinderen van 6 maanden tot 35 maanden:

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

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

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

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

Zie voor bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Focetria (H1N1) mag gelijktijdig worden toegediend met seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans. Gegevens betreffende gelijktijdige toediening van Focetria (H1N1) met een subunit seizoensinfluenzavaccin zonder adjuvans aan gezonde volwassenen tussen 18-60 jaar wezen niet op enige interferentie in de immuunrespons op Focetria. De immuunrespons op seizoensantigenen was bevredigend.

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

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

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

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

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

Focetria mag worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

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

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

4.8 Bijwerkingen

- Klinische onderzoeken

De gerapporteerde bijwerkingen worden vermeld volgens de volgende frequenties:

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

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

Volwassenen en ouderen

In een doorlopend klinisch onderzoek kregen 131 volwassenen en 123 ouderen twee doses 7,5µg Focetria (H1N1) pandemisch vaccin toegediend. Het veiligheidsprofiel van Focetria was soortgelijk aan dat van de H5N1 modelvaccins. De meeste reacties waren mild van aard en van korte duur. De incidentie van symptomen die waargenomen werd bij patiënten ouder dan 60 was gewoonlijk lager dan die bij patiënten in de leeftijdsgroep 18-60 jaar

Zeer vaak:

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

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

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

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

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

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Zelden: stuipen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: zweten

Soms: urticaria
Zelden: zwelling van de oogleden

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: myalgie
Vaak: artralgie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

Vaak: ecchymose op de injectieplaats, koorts,

Soms: influenza-achtige ziekte

Zelden: anafylaxe

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

Kinderen en adolescenten van 6 maanden tot 17 jaar

Klinische onderzoeken met Focetria (H1N1)

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

Bijwerkingen in de week volgend op vaccinatie van 87 kinderen van 3-8 jaar en 95 kinderen en adolescenten van 9-17 jaar oud die een formulering toegediend kregen van 7,5µg werden als volgt gerapporteerd:

	Injectie 1	Injectie 2
Kinderen (tussen 3 en 8 jaar)	N=87	N=85
Gelijk welke bijwerking	67%	61%
Lokaal	56%	49%
Systemisch	32%	31%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3%/0%/0%	1%/1%/0%
Enige andere bijwerking	13%	15%
Adolescenten (9 tot 17 jaar)	N=95	N=94
Gelijk welke bijwerking	67%	55%
Lokaal	60%	49%
Systemisch	38%	26%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2%/0%/0%	1%/0%/0%
Enige andere bijwerking	11%	9%

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

Zeer vaak gemelde reacties bij kinderen en adolescenten van 3 tot 17 jaar:
pijn, verharding en erythema, malaise, myalgie, hoofdpijn en vermoeidheid.

Gegevens van 81 kinderen tussen 12-35 maanden die een formulering toegediend kregen van 7,5µg, tonen aan dat in de loop van de week volgend op de eerste vaccinatie 68% van de patiënten ten minste

één bijwerking, van welk type dan ook rapporteerde, 49% van de patiënten rapporteerde lokale reacties op de plaats van injectie en 53% van de patiënten rapporteerde systemische reacties.

Zeer vaak gemelde reacties bij kinderen van 12 -35 maanden:

Gevoeligheid, verharding en erythema, prikkelbaarheid, ongebruikelijk huilen, slaperigheid, diarree en verandering van de eetgewoonten.

Bij 14% van de patiënten van 12-35 maanden oud werd er koorts van $\geq 38^{\circ}\text{C}$ gemeld, waarbij één patiënt (1%) meer dan 40°C koorts had.

Klinische onderzoeken met het H5N1 modelvaccin

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

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

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

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

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

Percentages van deelnemers met gevraagde en ongevraagde reacties staan hieronder:

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

- Post-marketing bewaking

Focetria (H1N1)

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Lymfadenopathie.

Hartaandoeningen

Palpataties, tachycardie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Asthenie.

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen

Spierzwakte, pijn in de extremiteiten.

Ademhalingsstelselaandoeningen:

Hoest.

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Maagdarmsstelselaandoeningen

Gastro-intestinale aandoeningen zoals misselijkheid, braken, buikpijn en diarree.

Zenuwstelselaandoeningen

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

Immuunsysteemaandoeningen

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

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

Zelden:

Voorbijgaande trombocytopenie.

Zeer zelden:

Vasculitis met voorbijgaande nieraandoeningen en exsudatief erythema multiforme.

Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis en guillain-barrésyndroom.

Thiomersal:

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccin, ATC-code: J07BB02

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “Uitzonderlijke Omstandigheden”.

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

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

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

Klinische studies met Focetria tonen momenteel het volgende:

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

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

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

Immuunreactie op Focetria (H1N1)

- Onderzoeken met volwassenen en ouderen

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

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

Anti-HA-antistof	Volwassenen (18-60 jaar)			
	21 dagen na 1 ^e dosis (dag 22)		21 dagen na 2 ^e dosis (dag 43)	
	Totaal N=120	Seronegatief bij baseline N=46	Totaal N=120	Seronegatief bij baseline N=46
Seroprotectiepercentage (95% CI)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (95% CI)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Seroconversie of significante verhoging (95% CI)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* gemeten door HI-analyse

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van HI

Ouderen (> 60 jaar)	
---------------------	--

Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis (dag 22)		21 dagen na 2 ^e dosis (dag 43)	
	Totaal N=117	Seronegatief bij baseline N=25	Totaal N=117	Seronegatief bij baseline N=25
Seroprotectiepercentage (95% CI)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (95% CI)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Seroconversie of significante verhoging (95% CI)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Onderzoeken met kinderen

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

	Kinderen en adolescenten (9-17 jaar)			
Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis (dag 22)		21 dagen na 2 ^e dosis (dag 43)	
	Totaal N=88	Seronegatief bij baseline N=51	Totaal N=88	Seronegatief bij baseline N=51
Seroprotectiepercentage (95% CI)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (95% CI)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Seroconversie of significante verhoging (95% CI)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* gemeten door HI-analyse

** geometrische gemiddelde verhoudingen van HI

^ Bijkomende gegevens zullen via dezelfde studie beschikbaar worden.

Gegevens over reacties op een tweede dosis toegediend na een interval van drie weken toonden een toename in algemene GMT van 793 tot 1065 (N=88) en een toename in GMT van 522 tot 870 bij kinderen die seronegatief waren bij baseline (N=51).

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

	Kinderen (3-8 jaar)			
Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis (dag 22)		21 dagen na 2 ^e dosis (dag 43)	
	Totaal N=70	Seronegatief bij baseline N=48	Totaal N=70	Seronegatief bij baseline N=48
Seroprotectiepercentage (95% CI)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)

GMR (95% CI)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Seroconversie of significante verhoging (95% CI)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Gegevens over reacties op een tweede dosis toegediend na een interval van drie weken toonden een toename in algemene GMT van 319 tot 702 (N=70) en een toename in GMT van 247 tot 726 bij kinderen die seronegatief waren bij baseline (N=48).

Het seroprotectiepercentage*, het seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen voor H1N1 bij kinderen van 12-35 maanden door HI-analyse na een enkele dosis van 7,5µg Focetria waren als volgt:

Anti-HA-antistof	Kinderen (12-35 maanden)	
	Totaal N=80	Seronegatief bij baseline N=53
Seroprotectiepercentage (Dag 22)	99% (95% CI: 93-100)	100% (95% CI: 93-100)
GMR (Dag 22 tot Dag 1)	29 (95% CI: 17-50)	47 (95% CI: 30-75)
Serieconversiepercentage of significante verhoging (Dag 22)	96% (95% CI: 89-99)	100% (95% CI: 93-100)

De beperkte gegevens die beschikbaar zijn over de reacties op een tweede dosis toegediend na een interval van drie weken tonen een toename in de algemene GMT van 333 tot 976 (N=871) en een toename in GMT van 237 tot 776 bij kinderen die seronegatief waren bij baseline (N=46).

Immuunreactie op modelvaccin H5N1:

- **Onderzoeken met volwassenen en ouderen**

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

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

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

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

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

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

Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis	21 dagen na 2 ^e dosis
Seroprotectiepercentage	53% (95% BI: 42-64)	81% (95% BI: 71-89)

Seroconversiepercentage	45% (95% BI: 34-56)	71% (95% BI: 60-81)
Seroconversiefactor**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

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

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

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

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

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

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

Onderzoeken met kinderen

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

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

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

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

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

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

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

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

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

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

Anti-HA-antistof	21 dagen na 1 ^e dosis	21 dagen na 2 ^e dosis
Seroprotectiepercentage	59%(BI: 48-69)	100% (BI: 96-100)
Seroconversiepercentage	57% (BI: 46-67)	99% (BI: 94-100)

Seroconversiefactor	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)
---------------------	------------------	------------

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

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

- Ondersteunende onderzoeken

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride,
Kaliumchloride,
Kaliumdiwaterstoffosfaat,
Dinatriumfosfaatdihydraat,
Magnesiumchloridehexahydraat,
Calciumchloridedihydraat,
Natriumcitraat,
Citroenzuur,
Thiomersal,
Water voor injectie.

Zie voor het adjuvans rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

1 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Hoewel Focetria in multidosisflacons een bewaarmiddel bevat dat microbiële groei afremt, is het de verantwoordelijkheid van de gebruiker ervoor te zorgen dat het risico op contaminatie van de multiflacon tijdens de afname van elke dosis tot een minimum wordt beperkt.

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

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

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

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

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

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

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

EU/1/07/385/004

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

02 mei 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2010

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