

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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/Indonesia/5/2005 (H5N1).

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: lymfadenopathie

Psychische stoornissen

Soms: insomnie

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 jaar 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%
maagdarfstelsel	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-bevattend 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, generaliseerde 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 verschaften 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 hemagglutinerremming (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 geïncludeerde personen n=75 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=43 [95 % BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=40 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=23 [95 % BI]	Totaal aantal geïncludeerde 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 hemagglutinerremming (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 geïncludeerde	seronegatie-ve personen	totaal aantal geïncludeerde	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 μ g 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 μ g 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)
Dinatriumwaterstoffsosfaat (Na_2HPO_4)
Kaliumdiwaterstoffsosfaat (KH_2PO_4)
Kaliumchloride (KCl)
Water voor injecties

Injectieflacon met emulsie:

Natriumchloride (NaCl)
Dinatriumwaterstoffsosfaat (Na_2HPO_4)
Kaliumdiwaterstoffsosfaat (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

12 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

EU/1/10/624/001

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 23/03/2010

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/>.

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzame bestanddeel

IB Biomedical Corporation of Quebec handelend als
GlaxoSmithKline Biologicals North America
2323 du parc Technologique Blvd.
Saint-Foy, Quebec
Canada G1P 4R8

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
België

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

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

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

Arepanrix kan uitsluitend op de markt worden gebracht wanneer er een officiële verklaring van de WHO/EU van een influenzapandemie is, op voorwaarde dat de houder van de vergunning voor Arepanrix de officieel verklaarde pandemische stam in acht neemt.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- De aanvrager van de vergunning/registratiehouder zal met de lidstaten maatregelen overeenkomen, die de identificatie en traceerbaarheid vergemakkelijken van het aan iedere patiënt toegediende A/H1N1 pandemisch vaccin, Met als doel het risico op medicatiefouten te verkleinen en de patiënten en beroepsbeoefenaren te helpen bijwerkingen te melden. De registratiehouder dient te controleren op verwarring vanwege de lay-out met andere pandemische vaccins die binnen Europa worden geleverd.
- De aanvrager van de vergunning/registratiehouder zal met de lidstaten een systeem overeenkomen waardoor patiënten en beroepsbeoefenaren voortdurend toegang hebben tot de meest recente informatie over Arepanrix.
- De aanvrager van de vergunning/registratiehouder zal met de lidstaten levering van gerichte communicatie aan beroepsbeoefenaren overeenkomen, die ondermeer omvat:
 - de juiste manier van bereiding van het vaccin voor toediening

- prioriteren van de te melden bijwerkingen, te weten dodelijke en levensbedreigende bijwerkingen, onverwachte ernstige bijwerkingen, bijwerkingen van bijzonder belang (AESI)
- de minimale gegevens, met inbegrip van de merknaam, de vaccinfabrikant en het batchnummer, die moeten worden doorgestuurd bij individuele case reports inzake veiligheid, zodanig dat de beoordeling en de identificatie van het aan ieder individu toegediend vaccin wordt vergemakkelijkt
- De manier waarop bijwerkingen gemeld moeten worden, in het geval er een speciaal meldingssysteem is geïnstalleerd.

• **ANDERE VOORWAARDEN**

Officiële partijvrijgifte

Overeenkomstig Artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EC zoals gewijzigd, zal de officiële partijvrijgifte worden uitgevoerd door een laboratorium van de Staat of een daartoe aangewezen laboratorium.

Farmacovigilantiesysteem

De registratiehouder moet ervoor zorgdragen dat er een farmacovigilantiesysteem, zoals beschreven in versie 3.05 (gedateerd september 2009) in Module 1.8.1 van de aanvraag voor handelsvergunning, beschikbaar en operationeel is voordat het product in de handel wordt gebracht en net zolang als dat het product bruikbaar is.

PSUR-indiening tijdens de influenzapandemie

Tijdens een pandemische situatie zal de frequentie van indiening van de bijgewerkte periodieke veiligheidsverslagen (PSURs), zoals gespecificeerd in Artikel 24 van Richtlijn (EC) nr. 726/2004 niet voldoende zijn voor het monitoren van de veiligheid van een pandemisch vaccin waaraan gedurende een korte periode grote aantallen mensen worden blootgesteld. Een dergelijke situatie vereist snel melden van veiligheidsinformatie die grote implicaties kan hebben voor de risico-baten balans tijdens een pandemie. Directe analyse van cumulatieve veiligheidsinformatie, in relatie tot de aantallen mensen die zijn blootgesteld, zal cruciaal zijn voor besluiten op het registratievlak en voor de bescherming van de populatie die gevaccineerd gaat worden. De registratiehouder zal maandelijks een vereenvoudigde PSUR indienen volgens de tijdslijnen, format, en inhoud zoals beschreven in de “CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine (EMA/359381/2009)” en alle volgende updates.

Risk Management Plan

De registratiehouder zegt toe de onderzoeken en aanvullende farmacovigilantie-activiteiten uit het farmacovigilatieplan uit te voeren, zoals overeengekomen in versie 4 (gedateerd januari 2010) van het Risk Management Plan (RMP) opgenomen in Module 1.8.2 van de vergunningaanvraag en alle volgende updates van het RMP geaccepteerd door de CHMP.

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

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

Gebied	Omschrijving	Deadline
Kwaliteit	De aanvrager/houder van de vergunning verplicht zich geen partijen vrij te geven, die zijn bereid volgens de uitgebreide formulering/vulproces totdat de relevante validatiegegevens zijn ingediend en goedgekeurd (RR#7Q5)	31 januari 2010
Kwaliteit	De aanvrager/houder van de vergunning verplicht zich een maximale afname vast te stellen van 20% HA-inhoud voor het actieve bestanddeel en om de gegevens over H1N1 opnieuw te bekijken wanneer deze beschikbaar komen (afkomstig uit Q1 RR#13).	26 februari 2010
Klinisch	De aanvrager/houder van de vergunning verplicht zich tot het beschikbaar maken van beknopte rapporten van de hieronder vermelde studies bij kinderen. Studie Q-Pan H1N1-003 (6 maanden-8 jaar, dose finding): - verkort rapport over dosis 1, golf 1 (immunogegevens, verwachte en niet verwachte symptomen, SAEs) - verkort rapport post-dosis 2, golven 1 en 2 (immunogegevens, verwachte en niet verwachte symptomen, SAEs)	05 maart 2010 04 juni 2010
Klinisch	De aanvrager/houder van de vergunning verplicht zich tot het beschikbaar maken van beknopte rapporten van de hieronder vermelde studie bij volwassenen: Studie Q-Pan H1N1-001 verkort rapport post dosis 1 en post dosis 2 (> 18 jaar, dose finding, vaccin met adjuvans vs. vaccin zonder)	30 april 2010
Klinisch	De aanvrager/houder van de vergunning verplicht zich tot het beschikbaar maken van een beknopte rapport van de hieronder vermelde studie bij volwassenen: Studie Q-Pan H1N1-019 (18-60 jaar, TIV-	04 juni 2010

	effect en co-medicatie). - verkort rapport post dosis 3 (immuun- en verwachte en niet verwachte symptomen, SAEs)	
Klinisch	De aanvrager/houder van de vergunning verplicht zich tot het beschikbaar maken van een beknopte rapport van de hieronder vermelde studie bij kinderen: Studie Q-Pan H1N1-031 (9-17 jaar, veiligheid/immunogeniciteit). - verkort rapport post dosis 1 en post dosis 2 (immuun- en verwachte en onverwachte symptomen, SAEs)	04 juni 2010
Klinisch	De aanvrager/houder van de vergunning verplicht zich tot het beschikbaar maken van een beknopte rapport van de hieronder vermelde studie bij kinderen: Studie Q-Pan H1N1-032 (2-5 maanden, Veiligheid/Immunogeniciteit). - verkort rapport post dosis 1 en post 2 (immuun- en verwachte en niet verwachte symptomen, SAEs)	08 juli 2010 (afhankelijk van inclusie van personen en beschikbare gegevens)
Farmacovigilantie	De aanvrager/houder van de vergunning zal één prospectieve en één retrospectieve cohort veiligheidsstudie met Arepanrix uitvoeren bij ten minste 9.000 patiënten. Dit in overeenstemming met het samen met het Risk Management Plan ingediende protocol. Interim en eindresultaten zullen binnen één week nadat ze beschikbaar komen worden ingediend.	Tijdslijnen omschreven in RMP <i>Prospectieve cohort:</i> gestart 23 oktober 2009; eerste eindpunten beschikbaar in februari 2010 <i>Retrospectieve cohort:</i> start in februari 2010; voorlopige analyse in april
Farmacovigilantie	De aanvrager/houder van de vergunning verplicht zich tot het overleggen van de resultaten van een zwangerschapsregistratie studie met Arepanrix.	Resultaten inclusief alle voorlopige analyses moeten worden aangeleverd in de (vereenvoudigde) PSUR
Farmacovigilantie	De aanvrager/houder van de vergunning verplicht zich om een voortdurende werkzaamheidsstudie te ondersteunen met Arepanrix en de resultaten één week nadat ze beschikbaar komen in te dienen.	Resultaten indienen 1 week nadat ze beschikbaar komen Studie gestart in oktober 2009; eindrapport verwacht in april 2010.
Farmacovigilantie	De aanvrager/houder van de vergunning verplicht zich om een postmarketing studie te ondersteunen bij immunogecompromiteerde personen (volwassenen met HIV) uit te voeren door PCIRN (Public Health Agency of Canada – Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network) en om de eindresultaten in te dienen.	Actuele status en beschikbare resultaten moeten, inclusief alle voorlopige analyses, worden aangeleverd in de (vereenvoudigde) PSUR
Farmacovigilantie	De aanvrager/houder van de vergunning verplicht zich tot het onmiddellijk	De eigenschappen en de validiteit van deze bronnen moet met de EMEA

	onderzoeken van opkomende veiligheids- en werkzaamheidsaspecten, die de “benefit-risk” balans van het vaccin beïnvloeden. De houder van de vergunning dient een inventarisatie te maken van alle waardevolle databasegegevens die direct gebruikt kan worden om zaken met betrekking tot de baten-risicoverhouding van het vaccin te onderzoeken. Details omtrent databases (zoals databronnen, eigenschappen van de gegevens, mogelijke analyses) moeten gerapporteerd worden.	overeengekomen worden binnen 1 maand na toekenning van de vergunning via de Commission Decision om aanvullende studies uit te kunnen voeren voor bepaling van de baten-risico-evaluatie.
--	---	---

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
VERPAKKING MET 1 SET VAN 50 INJECTIEFLACONS MET SUSPENSIE EN 2 SETS
MET 25 INJECTIEFLACONS MET EMULSIE**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

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

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*

AS03-adjuvans bestaande uit squalen, DL- α -tocoferol en polysorbaat 80

* hemagglutinine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

thiomersal
natriumchloride (NaCl)
dinatriumwaterstoffsfaat (Na_2HPO_4)
kaliumdiwaterstoffsfaat (KH_2PO_4)
kaliumchloride (KCl)
water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie en emulsie voor injectie

50 injectieflacons: suspensie (antigeen)

50 injectieflacons: emulsie (adjuvans)

Het volume na menging van 1 injectieflacon met suspensie (2,5 ml) met 1 injectieflacon met emulsie (2,5 ml) geeft 5 ml = **10 doses** van 0,5 ml vaccin.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Schudden vóór gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Suspensie en emulsie dienen voor toediening gemengd te worden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Verwijderen overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/10/624/001

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
SET VAN 50 INJECTIEFLACONS MET SUSPENSIE (ANTIGEEN)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Suspensie voor emulsie voor injectie voor Arepanrix
Pandemisch influenzavaccin (H1N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

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

Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen* bevat equivalent aan

3,75 microgram hemagglutinine/dosis

*Antigeen: A/California/7/2009 (H1N1) v-achtige stam (X-179A)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

thiomersal

natriumchloride

dinatriumwaterstoffosfaat

kaliumdiwaterstoffosfaat

kaliumchloride

water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Antigeen: suspensie voor injectie

50 injectieflacons: suspensie

2,5 ml/injectieflacon.

Na mengen met adjuvans emulsie: **10 doses** van 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.

Schudden vóór gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Suspensie dient uitsluitend met adjuvans emulsie te worden gemengd vóór toediening.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

GSK Biologicals, Rixensart - België

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

EU/1/10/624/001

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
SET VAN 25 INJECTIEFLACONS MET EMULSIE (ADJUVANS)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emulsie voor emulsie voor injectie voor Arepanrix

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

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
natriumchloride
dinatriumwaterstoffosfaat
kaliumdiwaterstoffosfaat
kaliumchloride
water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Adjuvans emulsie voor injectie
25 injectieflacons: emulsie
2,5 ml/injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik
Schudden vóór gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Emulsie dient uitsluitend met antigeen suspensie te worden gemengd vóór toediening,

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

GSK Biologicals, Rixensart - België

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

EU/1/10/624/001

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET SUSPENSIE

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

Antigeen suspensie voor Arepanrix
Pandemisch influenzavaccin
A/California/7/2009 (H1N1) v-achtige stam (X-179A)
Intramusculair gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik mengen met adjuvans emulsie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:
Na menging: binnen 24 uur gebruiken en niet bewaren boven 25°C.
Datum en tijdstip van menging:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 ml
Na mengen met adjuvans emulsie: 10 doses van 0,5 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Beschermen tegen licht.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET EMULSIE

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

Adjuvansemulsie voor Arepanrix
I.M.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik mengen met antigeen suspensie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C)
Niet in de vriezer bewaren.
Beschermen tegen licht.

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

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

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

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u dit vaccin krijgt toegediend.

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

In deze bijsluiter:

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

1. Wat is Arepanrix en waarvoor wordt het gebruikt

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

Pandemische griep is een type influenza, die om de paar decennia voorkomt en zich snel over de wereld verspreidt. De symptomen (verschijnselen) van pandemische griep zijn vergelijkbaar met die van gewone griep maar ze kunnen heviger zijn.

Wanneer het vaccin aan iemand wordt gegeven, zal het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) zelf een bescherming (antilichamen) produceren tegen de ziekte. Geen van de bestanddelen in het vaccin kan griep veroorzaken.

Zoals geldt voor alle vaccins kan het zijn dat Arepanrix niet iedereen die wordt gevaccineerd volledig beschermt.

2. Wat u moet weten voordat u Arepanrix krijgt toegediend

U dient Arepanrix niet toegediend te krijgen:

- als u in het verleden een plotselinge levensbedreigende allergische (overgevoeligheds) reactie heeft gehad op een van de bestanddelen van Arepanrix (deze zijn vermeld aan het eind van deze bijsluiter in rubriek 6) of op een van de stoffen die mogelijk in heel kleine hoeveelheden achter zijn gebleven, te weten ei en kippen-eiwit, ovalbumine, formaldehyde, gentamicinesulfaat (een antibioticum) of natriumdeoxycholaat. Verschijnselen van een allergische (overgevoeligheds) reactie kunnen bijvoorbeeld bestaan uit jeukende huiduitslag, kortademigheid en opzwellen van het gezicht of de tong.

Als u niet zeker weet of u allergisch bent, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Wees extra voorzichtig met Arepanrix:

- als u een andere allergische reactie heeft gehad dan een plotselinge levensbedreigende allergische (overgevoeligheds)reactie op een van de bestanddelen van het vaccin, of op thiomersal, eieren, kippeneiwit, ovalbumine, formaldehyde, gentamycinesulfaat (een antibioticum) of natriumdeoxycholaat (zie rubriek 6)
 - als u een ernstige infectie met verhoging heeft (meer dan 38°C), Als dit bij u het geval is, zal de vaccinatie gewoonlijk worden uitgesteld totdat u zich beter voelt, Een lichte infectie, zoals een verkoudheid, zou geen probleem mogen zijn maar uw arts zal u adviseren of u met Arepanrix gevaccineerd kunt worden
 - als u een slechte immuunrespons hebt (bijvoorbeeld door immuunonderdrukkende behandeling zoals behandeling met corticosteroïden of chemotherapie tegen kanker)
 - als u een bloedonderzoek krijgt om te onderzoeken of u een infectie met bepaalde virussen heeft. De eerste paar weken na vaccinatie met Arepanrix kunnen de resultaten van deze testen verstoord zijn, Vertel de arts die deze testen aanvraagt dat u onlangs Arepanrix heeft gekregen
- Wanneer één van bovenstaande gevallen op u van toepassing is, VERTEL DIT AAN UW ARTS OF VERPLEEGKUNDIGE, omdat vaccinatie mogelijk niet wordt aanbevolen of omdat vaccinatie uitgesteld moet worden.

Als uw kind het vaccin krijgt toegediend dan moet u erop bedacht zijn, dat de bijwerkingen na toediening van de tweede dosis heftiger kunnen zijn, in het bijzonder temperatuursverhoging boven 38 °C. Daarom wordt na iedere toediening van het vaccin aangeraden dat u de lichaamstemperatuur goed in de gaten houdt en maatregelen neemt om de temperatuur te verlagen (bijvoorbeeld door het geven van paracetamol of andere koortsverlagende geneesmiddelen).

Vertel uw arts of verpleegkundige indien u een bloedingsziekte heeft of snel blauwe plekken krijgt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of verpleegkundige als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, of voor andere vaccins die u onlangs toegediend hebt gekregen.

Arepanrix kan gelijktijdig met een seizoensgriepvaccin zonder adjuvans worden toegediend.

Aan mensen aan wie een seizoensgriepvaccin zonder adjuvans is toegediend, kan Arepanrix worden toegediend na een tussenperiode van ten minste drie weken.

Er is geen informatie over gelijktijdige toediening van het Arepanrix vaccin met andere vaccins en geen informatie over de toediening van een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd via een ander proces met andere vaccins dan het seizoensgriepvaccin zonder adjuvans. In het geval dat dit niet kan worden vermeden, moeten de vaccins in andere ledematen worden geïnjecteerd. Houd u er in zo'n geval rekening mee dat de bijwerkingen heftiger kunnen zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel aan uw arts als u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden. Bespreek met uw arts of u Arepanrix zou moeten krijgen.

Het vaccin kan worden gegeven in de periode dat u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Een aantal van de effecten vermeld in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen" kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en het bedienen van machines.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Arepanrix

Dit vaccin bevat thiomersal als conserveermiddel en het is mogelijk dat dit een allergische (overgevoeligheds) reactie veroorzaakt. Vertel uw arts indien u weet dat u ergens allergisch voor bent.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) en minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis; het is dus nagenoeg natrium- en kaliumvrij.

3. Hoe wordt Arepanrix toegediend

Uw arts of verpleegkundige zal het vaccin toedienen in overeenstemming met de officiële richtlijnen.

Dit vaccin wordt toegediend in een spier (meestal in die van de bovenarm).

Volwassenen met inbegrip van ouderen (> 60 jaar) en kinderen van 10 jaar en ouder :

Een dosis (0,5 ml) van het vaccin zal worden toegediend.

Klinische gegevens met een AS03-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v geproduceerd volgens een ander proces wijzen erop dat een eenmalige dosis afdoende zou kunnen zijn.

Als een tweede dosis wordt toegediend, moet er een tussenperiode van ten minste 3 weken tussen de eerste en de tweede dosis liggen.

Kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 9 jaar:

Een dosis (0,25 ml) van het vaccin zal worden toegediend.

Als een tweede dosis van 0,25 ml wordt toegediend, moet er een tussenperiode van ten minste 3 weken tussen de eerste en de tweede dosis liggen.

Kinderen in de leeftijd jonger dan 6 maanden:

Vaccinatie wordt op dit ogenblik niet aangeraden bij deze leeftijdsgroep.

Wanneer Arepanrix is toegediend als eerste dosis, dan wordt aangeraden om Arepanrix (en niet een ander vaccin tegen H1N1) te blijven gebruiken voor het volledige vaccinatieschema.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Na vaccinatie kunnen allergische (overgevoeligheds)reacties optreden, die in uitzonderlijke gevallen zelfs kunnen resulteren in shock. Artsen zijn hiermee bekend en hebben in voorkomende gevallen een spoedbehandeling beschikbaar.

De bijwerkingen die hieronder worden vermeld zijn omschreven volgens de volgende afspraken:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

Vaak (komt voor bij 1 tot 10 op 100 mensen)

Soms (komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 mensen)

Zelden (komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 mensen)

Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 mensen)

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn opgetreden met Arepanrix (H5N1) bevat tijdens klinische studies bij volwassenen, met inbegrip van ouderen.

Bij deze klinische studies waren de meeste bijwerkingen mild van aard en kortdurend. De bijwerkingen zijn doorgaans vergelijkbaar met die van de seizoensgebonden griepvaccins.

Deze bijwerkingen zijn ook waargenomen, met vergelijkbare frequenties, bij klinische studies bij volwassenen, inclusief ouderen, en bij kinderen van 10-17 jaar oud met een vergelijkbaar vaccin (H1N1) met uitzondering van roodheid (soms bij volwassenen en vaak bij ouderen) en koorts (soms bij volwassenen en ouderen). Maagdarmselverschijnselen en rillingen werden in hogere aantallen

gemeld bij kinderen in de leeftijd van 10-17 jaar. Bij kinderen tussen 3 en 9 jaar oud die een eerste halve volwassenendosering van een vergelijkbaar vaccin (H1N1) kregen waren de bijwerkingen vergelijkbaar vergeleken met de bijwerkingen die zijn gerapporteerd bij volwassenen, met uitzondering van rillen, zweten en maagdarmsstelselverschijnselen. Deze bijwerkingen werden vaker gemeld bij kinderen tussen 3 en 9 jaar oud. Bovendien werden bij kinderen tussen 3 en 5 jaar oud zich suf voelen, prikkelbaarheid en verlies van eetlust zeer vaak gerapporteerd.

Zeer vaak

- pijn op de injectieplaats
- hoofdpijn
- vermoeidheid
- pijn in spieren of gewrichten

Vaak

- roodheid en zwelling op de injectieplaats
- koorts
- zweten
- rillingen
- diarree, misselijk gevoel

Soms

- reacties op de injectieplaats zoals blauwe plekken, harde bulten, jeuk, warm gevoel
- gezwollen klieren in de hals, oksels of liesstreek
- duizeligheid
- algeheel gevoel van niet lekker zijn
- ongewone zwakte
- misselijk zijn, maagpijn, maagzuurbranden
- slapeloosheid
- tinteling of gevoelloosheid in handen of voeten
- kortademigheid
- pijn in de borstkas
- jeuk, huiduitslag
- pijn in rug of nek, stijfheid in de spieren, spierspasmen, pijn in de extremiteiten zoals been of hand

Bij kinderen van 6-35 maanden oud, die een halve volwassenendosis (0,25 ml) van een vergelijkbaar vaccin (H1N1) kregen, kwamen koorts en prikkelbaarheid vaker voor dan bij kinderen van 3-9 jaar oud, die een halve volwassenendosis (0,25 ml) van een vergelijkbaar vaccin (H5N1) kregen.

Bij kinderen in de leeftijd van 6-35 maanden, die twee doses van 0,25 ml van het vaccin (halve volwassenendosis) kregen toegediend, waren de bijwerkingen na de tweede dosis heftiger; vooral koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) kwam zeer vaak voor.

Deze bijwerkingen verdwijnen meestal zonder behandeling binnen 1 à 2 dagen. Indien deze bijwerkingen aanhouden, WAARSCHUW DAN UW ARTS.

De bijwerkingen zoals hieronder vermeld kwamen voor na het op de markt brengen van vergelijkbaar vaccin (H1N1). Deze bijwerkingen kunnen optreden bij Arepanrix.

- allergische (overgevoeligheds) reacties die leiden tot een gevaarlijke bloeddrukdaling die, indien onbehandeld, kan resulteren in shock. Artsen dienen bedacht te zijn op deze mogelijkheid en spoedeisende behandeling voorhanden te hebben om in dergelijke gevallen te kunnen ingrijpen
- gegeneraliseerde huidreacties, met inbegrip van opzwellen van het gezicht en bultjes (urticaria)

- koortsstuipten

De bijwerkingen zoals hieronder vermeld, kunnen optreden in de dagen of weken na vaccinatie met vaccins die ieder jaar worden gegeven ter preventie van de griep. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij het gebruik van Arepanrix.

Zelden

- ernstige stekende of kloppende pijn in een of meerdere zenuwen
- lage bloedplaatjestelling die kan leiden tot bloedingen of blauwe plekken

Zeer zelden

- vaatontstekingen (ontstekingen van bloedvaten die huiduitslag, gewrichtspijn en nierproblemen kunnen veroorzaken)
- zenuwstelselafwijkingen, zoals encefalomyelitis (een ontsteking van het centrale zenuwstelsel), ontsteking van zenuwen en een vorm van verlamming beter bekend als het syndroom van Guillan-Barré

Indien een van deze bijwerkingen optreedt, vertel dit dan onmiddellijk uw arts of apotheker.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5. Hoe bewaart u Arepanrix

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Voordat het vaccin wordt gemengd:

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

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Nadat het vaccin is gemengd:

Na menging het vaccin binnen 24 uur gebruiken en bewaren beneden 25°C.

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

6. Aanvullende informatie

Wat bevat Arepanrix

- Het werkzame bestanddeel:
Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen* bevat dat overeenkomt met:

A/California/7/2009 (H1N1) v-achtige stam (X-179A), 3,75 microgram** per 0,5 ml dosis

* gekweekt op eieren

** uitgedrukt in microgram hemagglutinine

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

- Adjuvans:
Het vaccin bevat een “adjuvans” ASO3 om een betere reactie op te wekken. Dit adjuvans bevat squalen (10,69 milligram), DL- α -tocoferol (11,86 milligram) en polysorbaat 80 (4,86 milligram).
- Andere bestanddelen:
De andere bestanddelen zijn: thiomersal, natriumchloride, dinatriumwaterstoffosfaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, kaliumchloride, water voor injecties.

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

Suspensie en emulsie voor injectie.

De suspensie is een kleurloze, licht melkwitte suspensie die enige neerslag kan bevatten.

De emulsie is een witachtige, homogene vloeistof.

Voor toediening dienen beide bestanddelen te worden gemengd. Het gemengde vaccin is een witachtige emulsie.

Een verpakking Arepanrix bevat:

- een set met 50 injectieflacons met 2,5 ml suspensie (antigeen)
- twee sets met 25 injectieflacons met 2,5 ml emulsie (adjuvans)

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tel./tél.: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel.: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12
grippeA@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf,
Sími: +354-530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel, +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp, z o.o,
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: + 40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o,
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
Recepcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Arepanrix is geregistreerd onder "uitzonderlijke omstandigheden".

Dit betekent dat er meer informatie over dit geneesmiddel beschikbaar zal komen.
Het Europese Geneesmiddelenbureau (EMA) zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over dit geneesmiddel beoordelen en zonodig zal deze bijsluiter worden aangepast.

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

De volgende informatie is uitsluitend bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

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 in de aanbevolen dosering (zie rubriek 3).
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 tot 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.

Het vaccin mag NOOIT intravasculair worden toegediend.

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