

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca, neusspray, suspensie
Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (levend verzwakt, nasaal)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,2 ml) bevat:

Reassortant influenzavirus* (levend verzwakt) van de volgende stam**:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)-stam
(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136) $10^{7,0 \pm 0,5}$ FFU***

- * gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen.
- ** met behulp van VERO-cellen geproduceerd via 'reverse genetics'-technologie. Dit product bevat een genetisch gemodificeerd organisme (GMO, genetically modified organism).
- *** fluorescent focus units

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

Het vaccin kan residuen bevatten van de volgende stoffen: eiwitten uit eieren (bv. ovalbumine) en gentamicine. De maximale hoeveelheid ovalbumine bedraagt minder dan 0,024 microgram per 0,2 ml dosis (0,12 microgram per ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, suspensie

De suspensie is kleurloos tot lichtgeel, helder tot opalescent met een pH van ongeveer 7.2. Kleine, witte deeltjes kunnen aanwezig zijn.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van influenza in een officieel uitgeroepen pandemie bij kinderen en adolescenten van 12 maanden tot minder dan 18 jaar.

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële richtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen en adolescenten vanaf 12 maanden tot jonger dan 18 jaar
0,2 ml (toegediend als 0,1 ml per neusgat).

Er worden twee doses aanbevolen voor alle kinderen en adolescenten. De tweede dosis dient te worden toegediend na een tussentijd van minstens 4 weken.

Kinderen jonger dan 12 maanden

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca mag niet worden toegediend bij baby's jonger dan 12 maanden vanwege veiligheidsbezwaren in verband met een verhoogd aantal ziekenhuisopnamen en een piepende ademhaling bij deze populatie (zie rubriek 4.8).

Wijze van toediening

Immunisatie dient te worden uitgevoerd via nasale toediening.

Injecteer Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca niet.

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca wordt als een verdeelde dosis in beide neusgaten toegediend. Na het toedienen van de halve dosis in het ene neusgat, dient u meteen of kort daarna de andere helft van de dosis toe in het andere neusgat. De patiënt kan vrij ademen terwijl het vaccin wordt toegediend en hoeft niet actief te inhaleren of te snuiven.

Zie rubriek 6.6 voor toedieningsinstructies.

4.3 Contra-indicaties

Een voorgeschiedenis van een anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op de werkzame stof of op (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) (bv. gelatine), of op gentamicine (een mogelijk sporenresidu), eieren of kippenei-eiwitten (bv. ovalbumine). Tijdens een pandemie kan het echter aangewezen zijn om het vaccin toe te dienen, op voorwaarde dat het reanimatiemateriaal onmiddellijk beschikbaar is, indien nodig.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de handelsnaam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk genoteerd worden.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dit vaccin aan personen met een bekende overgevoeligheid (anders dan een anafylactische reactie) voor de werkzame stof of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor spoor residu(en) (gentamicine, eieren of kippenei-eiwitten, ovalbumine). Gepaste medische behandeling en toezicht moeten altijd beschikbaar zijn in geval van een anafylactische of overgevoeligheidsreactie na toediening van het vaccin.

Er zijn geen gegevens over Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar die behandeld worden met salicylaten. Omwille van het verband tussen het syndroom van Reye met salicylaten en een wild-type influenza-infectie dienen zorgverleners het mogelijk risico van toediening van het vaccin af te wegen tegen de eventuele voordelen tijdens een pandemie (zie rubriek 4.5).

De immunrespons kan ontoereikend zijn bij patiënten met een endogene of iatrogene immunosuppressie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over personen met een significante klinische immunodeficiëntie. Tijdens een pandemie dienen zorgverleners de mogelijke voordelen, alternatieven en risico's te beoordelen van toediening van het vaccin aan kinderen en adolescenten met een significante klinische immunodeficiëntie als gevolg van een ziekte of immunosuppressieve behandeling, zoals acute en chronische leukemie, lymfoom, symptomatische HIV-infectie, cellulaire immunodeficiëntie en hooggedoseerde corticosteroiden.

De veiligheid van een seizoensgebonden levend verzwakt griepvaccin (LAIV) bij kinderen met ernstige astma en een actieve piepende ademhaling werd onvoldoende onderzocht. Zorgverleners dienen de voordelen en mogelijke risico's van toediening van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca aan deze personen af te wegen.

In een studie met het seizoensgebonden trivalent levend verzwakt influenzavaccin (T/LAIV), werd een verhoogde incidentie van medisch significante piepende ademhaling waargenomen bij kinderen van 12-23 maanden (zie rubriek 4.8).

Gevaccineerden dienen te worden geïnformeerd dat Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca een levend verzwakt virusvaccin is dat kan overgedragen worden op immuungecompromitteerde contactpersonen. Gevaccineerden dienen, indien mogelijk, nauwe omgang met ernstig immuungecompromitteerde personen (bv. ontvangers van een beenmergtransplantatie die isolatie vereisen) proberen te vermijden gedurende 1-2 weken na de vaccinatie. Verspreiding van het H5N1-vaccinivirus was uiterst beperkt bij volwassenen. De piekincidentie van herstel van het vaccinivirus trad op 1-2 dagen na vaccinatie in klinische studies met Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca. In omstandigheden waar contact met ernstig immuungecompromitteerde personen onvermijdelijk is, dient het mogelijke risico van transmissie van het influenzavaccinivirus afgewogen te worden tegen het risico om het wild-type influenzavirus te verwerven of over te dragen.

Gevaccineerden die behandeld worden met antivirale middelen tegen influenza mogen Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca niet toegediend krijgen tot 48 uur na het stopzetten van de behandeling met antivirale middelen tegen influenza.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van intranasale toediening van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca aan kinderen met niet-herstelde craniofaciale malformaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar die met salicylaten behandeld worden, dient vaccinatie met Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca (zie rubriek 4.4) vermeden te worden. Het gebruik van salicylaten bij kinderen en adolescenten dient tot 4 weken na de vaccinatie vermeden te worden tenzij het medisch aangewezen is, vanwege meldingen van het syndroom van Reye na gebruik van salicylaten tijdens een wild-type influenza-infectie.

De gelijktijdige toediening van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca met geïnactiveerde vaccins of met het seizoensgebonden Fluenz Tetra-vaccin werd niet onderzocht.

Gegevens over de gelijktijdige toediening van het seizoensgebonden levend trivalent influenzavaccin, intranasaal (T/LAIV) met levend verzwakte vaccins (mazelen, bof en rubellavaccin (MBR), varicellavaccin en oraal toegediend poliovirus) zijn beschikbaar en suggereren dat gelijktijdige toediening van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca met deze levende vaccins aanvaardbaar kan zijn.

Omdat antivirale middelen tegen influenza de werkzaamheid van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca mogelijk kunnen verminderen, wordt aanbevolen het vaccin niet toe te dienen alvorens 48 uur verstreken zijn sinds het stopzetten van de behandeling met antivirale middelen tegen influenza. De toediening van antivirale middelen tegen influenza binnen twee weken na vaccinatie kan de respons op het vaccin beïnvloeden.

Indien antivirale middelen tegen influenza samen met Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca toegediend worden, dient de timing en de noodzaak van hervaccinatie bepaald te worden op basis van klinische inschatting.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca bij zwangere vrouwen.

Er is een matige hoeveelheid gegevens over het gebruik van T/LAIV en het seizoensgebonden Fluenz Tetra-vaccin bij zwangere vrouwen. In een database voor gezondheidsschadeclaims bij een verzekeraar in de VS was geen bewijs van significant negatieve maternale uitkomsten bij 138 zwangere vrouwen van wie was gemeld dat ze het seizoensgebonden vaccin T/LAIV toegediend hadden kregen.

In meer dan 300 gerapporteerde gevallen in de veiligheidsdatabase van AstraZeneca met betrekking tot toediening van vaccins bij zwangere vrouwen, zijn geen ongewone patronen van zwangerschapscomplicaties of foetale uitkomsten waargenomen. Ook werden in het VAERS geen ongewone patronen van zwangerschapscomplicaties of foetale uitkomsten waargenomen bij 113 meldingen van zwangere vrouwen die het AstraZeneca (H1N1) 2009 monovalent levend vaccin intranasaal toegediend kregen.

De resultaten van dieronderzoek naar ontwikkelingsstoornissen met T/LAIV en Fluenz Tetra duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Post-marketing gegevens van occasioneel onbedoeld gebruik van seizoensgebonden griepvaccins bij zwangere vrouwen bieden enige geruststelling.

Zorgverleners dienen het voordeel en de mogelijke risico's van toediening van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca aan zwangere vrouwen tegen elkaar af te wegen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien sommige virussen via de moedermelk worden uitgescheiden, mag het vaccin niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de mogelijke effecten van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen.

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

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van het veiligheidsprofiel van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca is gebaseerd op gegevens van een beperkt aantal volwassen proefpersonen.

In klinische studies was het veiligheidsprofiel van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van de T/LAIV en Fluenz Tetra seizoensgebonden vaccins (zie rubriek 5.1 voor meer informatie).

Klinische studies hebben de incidentie van bijwerkingen geëvalueerd bij 59 volwassenen van 18 tot 49 jaar, die minstens één dosis Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca toegediend kregen. Aanvullende gegevens zijn afkomstig van 289 volwassenen opgenomen in studies met kandidaat-vaccins voor 7 extra influenza subtypes en van 240 volwassenen en 259 kinderen opgenomen in studies met het monovalente pandemische 2009 H1N1-vaccin.

De meest voorkomende bijwerkingen in klinische studies met Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca bij gezonde volwassenen waren hoofdpijn (25,4%) en infectie van de bovenste luchtwegen (10,2%).

Pediatrische patiënten

Overzicht van de bijwerkingen

In klinische studies en tijdens post-marketing surveillance met T/LAIV en Fluenz Tetra bij meer dan 110.000 kinderen en adolescenten van 2 tot 17 jaar, werden de volgende frequenties aan bijwerkingen gemeld:

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 ($< 1/10.000$)

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoelighedsreacties (waaronder gezichtsoedeem, urticaria en zeer zeldzame anafylactische reacties)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: verminderde eetlust

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer vaak: neusverstopping/rinorroe

Soms: bloedneus

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: malaise

Vaak: pyrexie

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Kinderen jonger dan 12 maanden

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 maanden (zie rubriek 4.2). De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin werden niet vastgesteld in deze populatie. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

In een actief gecontroleerd klinisch onderzoek (MI-CP111) uitgevoerd met T/LAIV in vergelijking met het trivalent injecteerbare influenzavaccin werd bij baby's in de leeftijdscategorie van 6-11 maanden oud gedurende 180 dagen na de laatste vaccinatiedosis een grotere frequentie van het aantal ziekenhuisopnamen (ongeacht de reden) waargenomen (6,1% T/LAIV versus 2,6% injecteerbaar influenzavaccin). De meeste ziekenhuisopnamen waren te wijten aan infecties in het maag-darmkanaal en de luchtwegen en deden zich meer dan 6 weken na de vaccinatie voor. De frequentie van ziekenhuisopnames nam niet toe bij ontvangers van T/LAIV van 12 maanden en ouder en de cijfers voor baby's en peuters van 12-23 maanden waren 3,2% voor T/LAIV tegenover 3,5% voor het injecteerbare influenzavaccin.

Piepende ademhaling bij kinderen jonger dan 24 maanden

In hetzelfde onderzoek werd tot aan 42 dagen vaker een piepende ademhaling waargenomen bij baby's en peuters van 6-23 maanden (5,9% T/LAIV versus 3,8% injecteerbaar influenzavaccin). Overeenstemmende cijfers bij baby's en peuters van 12-23 maanden waren 5,4% en 3,6% voor respectievelijk T/LAIV en voor het injecteerbare influenzavaccin. In totaal werden 20 personen (12 personen met T/LAIV (0,3%) en 8 personen met het injecteerbare influenzavaccin (0,2%)) gehospitaliseerd vanwege een medisch significante piepende ademhaling. Er waren geen overlijdens als gevolg van deze voorvallen en geen van de gehospitaliseerde kinderen moest kunstmatig beademd worden of opgenomen worden op de afdeling intensieve zorg. De frequentie van piepende ademhaling was niet verhoogd bij met T/LAIV gevaccineerden van 24 maanden en ouder.

Chronische aandoeningen

Hoewel de veiligheid bij kinderen en adolescenten met lichte tot matige astma werd vastgesteld voor T/LAIV, zijn er slechts beperkte gegevens beschikbaar voor kinderen met andere longziekten of met chronische cardiovasculaire, metabole of nieraandoeningen.

In een studie (D153-P515) bij kinderen van 6 tot 17 jaar die lijden aan astma (seizoensgebonden vaccin T/LAIV: n = 1114, seizoensgebonden injecteerbaar influenzavaccin: n=1115) waren er geen significante verschillen tussen de behandelingsgroepen voor wat betreft de incidentie van astma-exacerbaties, gemiddelde expiratoire piekstroom, astmasymptoomscores of scores voor nachtelijk ontwaken. De incidentie van een piepende ademhaling binnen 15 dagen na vaccinatie was lager bij personen gevaccineerd met T/LAIV dan bij personen met een geïnactiveerd seizoensgebonden vaccin (19,5% tegenover 23,8%; P = 0,02).

In een studie (AV010) bij kinderen en adolescenten van 9 tot 17 jaar met matige tot ernstige astma (seizoensgebonden vaccin T/LAIV: n = 24, placebo: n = 24) was er geen verschil tussen beide behandelingsgroepen voor het primaire veiligheidseindpunt, de percentuele verandering van het voorspelde geforceerde expiratoire volume (FEV₁) in 1 seconde gemeten vóór en na vaccinatie.

Andere specifieke populaties:

Immuungecompromitteerde personen

Globaal genomen was het veiligheidsprofiel van T/LAIV bij een beperkt aantal proefpersonen met lichte tot matige niet-HIV-gerelateerde verminderde immunofunctie, asymptomatische of licht symptomatische HIV-infectie of kanker (solide tumoren en hematologische maligniteiten) vergelijkbaar met dat van gezonde personen en wees het niet op enig ongunstig effect. Er zijn geen gegevens beschikbaar over personen met ernstige immunosuppressie (zie rubriek 4.4). Tijdens een pandemie kan gebruik van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca overwogen worden bij personen met lichte tot matige immunosuppressie na afweging van de verwachte voordelen ten opzichte van de mogelijke risico's voor de betrokkene.

Post-marketing ervaring met seizoensgebonden T/LAIV

In zeer zeldzame gevallen is melding gemaakt van het syndroom van Guillain-Barré en van exacerbatie van de symptomen van het syndroom van Leigh (mitochondriale encefalomyopathie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Field Code Changed

4.9 Overdosering

Toediening van een hogere dosis dan de aanbevolen dosis van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca is niet gerapporteerd in het kleine aantal personen dat het vaccin heeft ontvangen tijdens klinische studies voorafgaand aan het verkrijgen van de handelsvergunning. Gebaseerd op ervaring met het levend verzwakt seizoensgebonden griepvaccin, wordt verwacht dat het bijwerkingenprofiel

van een dosis hoger dan de aanbevolen dosis vergelijkbaar is met het profiel dat wordt waargenomen bij de aanbevolen dosis Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: influenzavaccins, influenza levend verzwakt; ATC-code: J07BB03

De influenzavirusstam in Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca is (a) *aan koude aangepast* (*cold-adapted; ca*); (b) *temperatuurgevoelig* (*temperature-sensitive; ts*); en (c) *verzwakt* (*attenuated; att*). Het virus moet bij de gevaccineerde ontvanger de cellen infecteren die de nasofarynx bekleden en zich daarin repliceren om beschermende immuniteit te induceren.

Klinische studies

Deze rubriek beschrijft de klinische ervaring waargenomen in drie centrale studies bij volwassenen met Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca. Daarnaast werden studies uitgevoerd met het AstraZeneca 2009 H1N1 pandemisch LAIV en het seizoensgebonden vaccin T/LAIV ook als ondersteunend beschouwd, omdat al deze vaccins door middel via hetzelfde proces vervaardigd worden, langs dezelfde weg toegediend worden en hoofdzakelijk bij naïeve personen gebruikt worden.

Pediatrische studies

H1N1 pandemisch vaccin LAIV bij kinderen van 2 tot 17 jaar

In de klinische studie MI-CP217 werden de veiligheid en beschrijvende immunogeniciteit beoordeeld van een levend verzwakt monovalent influenzavirusvaccin (afkomstig van A/California/7/2009) ontwikkeld voor de H1N1-pandemie in 2009 bij in totaal 326 gerandomiseerde proefpersonen (259 proefpersonen kregen monovalent vaccin; 65 proefpersonen kregen placebo) en 324 proefpersonen kregen één dosis experimenteel product. Van deze proefpersonen kregen er 319 een tweede dosis (256 proefpersonen kregen monovalent vaccin; 63 proefpersonen kregen placebo).

Bij kinderen, ongeacht hun serologische status bij aanvang van de studie, bedroegen de serologische responscijfers na vaccinatie met het monovalent vaccin 7,8% en 11,1% op respectievelijk dag 15 en 29, en 32,0% op dag 57. Bij de personen die een placebo kregen, ongeacht hun serologische status bij aanvang van de studie, bedroeg het serologische responscijfer 6,3% op dag 15 en 29 en 14,5% op dag 57. De serologische responscijfers waren iets hoger bij proefpersonen die seronegatief waren bij aanvang van de studie. In een surveillancestudie die uitgevoerd werd door het Amerikaans CDC (Griffin, et al, 2011) werd de werkzaamheid van het H1N1-pandemievaccin LAIV bij kinderen van 2 tot 9 jaar geschat op 81,9% (95%-BI: 13,6; 96,2).

Werkzaamheid van T/LAIV

De gegevens over de werkzaamheid van T/LAIV in de pediatrische populatie bestaan uit 9 gecontroleerde onderzoeken met in totaal 20.000 baby's en peuters, kinderen en adolescenten, uitgevoerd gedurende 7 influenzaseizoenen. In vier placebogecontroleerde onderzoeken is de tweede hervaccinatie van het seizoen opgenomen. Drie onderzoeken met injecteerbaar influenzavaccin en werkzame controle toonden de superioriteit van T/LAIV aan. Zie tabel 1 en 2 voor een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten in de pediatrische populatie.

Tabel 1 Werkzaamheid van T/LAIV in placebogecontroleerde pediatrische onderzoeken

Onderzoeks-nummer	Regio	Leeftijdsbereik ^a	Aantal deelnemers aan het onderzoek ^b	Influenza-seizoen	Werkzaamheid (95%-BI) ^c overeenkomstige stammen	Werkzaamheid (95%-BI) ^c alle stammen ongeacht overeenkomst
D153-P502	Europa	6 tot 35 M	1.616	2000–2001	85,4% (74,3; 92,2)	85,9% (76,3; 92,0)
			1.090	2001–2002	88,7% (82,0; 93,2)	85,8% (78,6; 90,9)
D153-P504	Afrika, Latijns-Amerika	6 tot 35 M	1.886	2001	73,5% (63,6; 81,0) ^d	72,0% (61,9; 79,8) ^d
			680	2002	73,6% (33,3; 91,2)	46,6% (14,9; 67,2)
D153-P513	Azië/Oceanië	6 tot 35 M	1041	2002	62,2% (43,6; 75,2)	48,6% (28,8; 63,3)
D153-P522	Europa, Azië/Oceanië, Latijns-Amerika	11 tot 24 M	1150	2002–2003	78,4% (50,9; 91,3)	63,8% (36,2; 79,8)
D153-P501	Azië/Oceanië	12 tot 35 M	2764	2000–2001	72,9% (62,8; 80,5)	70,1% (60,9; 77,3)
			1265	2001–2002	84,3% (70,1; 92,4) ^e	64,2% (44,2; 77,3) ^e
AV006	VS	15 tot 71 M	1259	1996–1997	93,4% (87,5; 96,5)	93,4% (87,5; 96,5)
			1358	1997–1998	100% (63,1; 100)	87,1% (77,7; 92,6) ^f

^a M = maanden

^b Aantal studiedeelnemers tijdens jaar 1 of jaar 2 van de primaire werkzaamheidsanalyse.

^c Daling van het aantal door middel van kweek bevestigde gevallen van influenza ten opzichte van placebo.

^d De gegevens afkomstig uit klinische studie D153-P504 gelden voor studiedeelnemers die twee doses van het studievaccin of placebo ontvingen. Bij voorheen ongevaccineerde studiedeelnemers die één dosis kregen in jaar 1, bedroeg de werkzaamheid 57,7% (95%-BI: 44,7; 67,9) tegen gematchte stammen en 56,3% (95%-BI: 43,1; 66,7) tegen alle stammen, ongeacht matching. Dit bevestigt dus de noodzaak van twee doses vaccin bij voorheen ongevaccineerde kinderen.

^e Bij studiedeelnemers die 2 doses kregen in jaar 1 en placebo in jaar 2 was de werkzaamheid in jaar 2 56,2% (95%-BI: 30,5; 72,7) tegen gematchte stammen en 44,8% (95%-BI: 18,2; 62,9) tegen alle stammen, ongeacht matching, in D153-P501, wat de noodzaak van een tweede seizoens-hervaccinatie aangeeft.

^f De primaire circulerende stam was antigeen verschillend van de H3N2-stam die in het vaccin voorkwam; de werkzaamheid tegen de niet-overeenkomstige A/H3N2 stam was 85,9% (95%-BI: 75,3; 91,9).

Tabel 2 Relatieve werkzaamheid van T/LAIV in pediatrie studies met seizoengebonden injecteerbaar influenzavaccin met werkzame controle

Onderzoeksnummer	Regio	Leeftijdsbereik ^a	Aantal deelnemers aan het onderzoek	Influenza-seizoen	Verbeterde werkzaamheid (95%-BI) ^b overeenkomstige stammen	Verbeterde werkzaamheid (95%-BI) ^b alle stammen ongeacht overeenkomst
MI-CP111	VS, Europa, Azië/Oceanië	6 tot 59 M	7852	2004–2005	44,5% (22,4; 60,6) minder gevallen dan bij injecteerbaar vaccin	54,9% (45,4; 62,9) ^c minder gevallen dan bij injecteerbaar vaccin
D153-P514	Europa	6 tot 71 M	2085	2002–2003	52,7% (21,6; 72,2) minder gevallen dan bij injecteerbaar vaccin	52,4% (24,6; 70,5) ^d minder gevallen dan bij injecteerbaar vaccin
D153-P515	Europa	6 tot 17 J	2211	2002–2003	34,7% (3,9; 56,0) minder gevallen dan bij injecteerbaar vaccin	31,9% (1,1; 53,5) minder gevallen dan bij injecteerbaar vaccin

^a M = maanden. J = jaar. Leeftijdsbereik zoals beschreven in het protocol voor het onderzoek.

^b Daling van het aantal door middel van een kweek bevestigde gevallen van influenza ten opzichte van injecteerbaar influenzavaccin.

^c Bij gebruik van T/LAIV werden bij 3686 baby's en peuters van 6–23 maanden 55,7% (39,9; 67,6) minder gevallen gezien dan bij gebruik van injecteerbaar influenzavaccin en bij 4166 kinderen in de leeftijdscategorie van 24–59 maanden 54,4% (41,8; 64,5) minder gevallen.

^d Bij gebruik van T/LAIV werden bij 476 baby's en peuters van 6–23 maanden 64,4% (1,4; 88,8) minder gevallen gezien dan bij gebruik van injecteerbaar influenzavaccin en bij 1609 kinderen in de leeftijdscategorie van 24–71 maanden 48,2% (12,7; 70,0) minder gevallen.

P/LAIV H5N1-vaccin

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

Studies bij volwassenen

Volwassenen van 18 tot 49 jaar

In klinische studie CIR 217 werden de veiligheid, infectiviteit en immunogeniciteit beoordeeld van een levend verzwakt vaccin afkomstig van het A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) influenza-isolaat bij 21 proefpersonen die één 10^{6.7} mediane 50% weefselweek infectieuze dosis (TCID₅₀) kregen, waarbij 18 van deze proefpersonen 4-8 weken later een tweede dosis kregen. Nog eens 21 proefpersonen kregen

één $10^{7.5}$ TCID₅₀-dosis vaccinvirus waarbij 19 van deze proefpersonen 4-8 weken later een tweede dosis kregen. Na 1 of 2 $10^{6.7}$ TCID₅₀-doses vaccin werden zowel HAI- (hemagglutinatieremming) als IgA-serologische responsen vastgesteld bij 10% van de proefpersonen, en werden bij neusspoeling IgA-responsen vastgesteld bij 24% van de proefpersonen. Na 1 of 2 $10^{7.5}$ TCID₅₀-doses vaccin werden zowel HAI- als IgA-serologische responsen vastgesteld bij 10% en 52% van de proefpersonen en werden nasale IgA-responsen vastgesteld bij 19% van de proefpersonen.

In klinische studie CIR 239 werden de veiligheid, infectiviteit en immunogeniciteit beoordeeld van een levend verzwakt vaccin afkomstig van het A/Hong Kong/213/2003 (H5N1) influenza-isolaat bij 17 proefpersonen die intranasaal één dosis $10^{7.5}$ TCID₅₀ van het vaccin toegediend kregen in isolatie, waarbij 16 van deze proefpersonen 4-8 weken later een tweede dosis kregen. Er werden bij geen van de proefpersonen HAI-responsen vastgesteld, noch na de eerste noch na de tweede dosis vaccin. serologische IgA-respons en neusspoelingsrespons werden elk vastgesteld bij 18% van de proefpersonen.

Volwassenen van 22 tot 54 jaar

Klinische studie CIR 277 onderzocht of personen die eerder gevaccineerd werden met een pandemisch levend verzwakt H5N1 influenzavaccin, geprimeerd werden of een langdurige immuniteit ontwikkelden die opgespoord kon worden na de daaropvolgende toediening van een geïnactiveerd H5N1-vaccin. Aan deze studie namen 69 proefpersonen deel, verdeeld over 5 groepen: groep 1 telde 11 proefpersonen die eerder 2 doses A/Vietnam/1203/2004 H5N1 pandemisch levend verzwakt influenzavaccin (P/LAIV) gekregen hadden in 2006-2007; groep 2 telde 10 proefpersonen die eerder 2 doses A/Hong Kong/213/2003 H5N1 P/LAIV gekregen hadden in 2007; groep 3 telde 8 proefpersonen die eerder 2 doses A/British Columbia/CN-6/2004 H7N3 P/LAIV gekregen hadden in 2010 (als controlegroep voor P/LAIV); groep 4 en 5 telden elk 20 proefpersonen die niet eerder gevaccineerd werden met LAIV en die influenza H5-naïef waren. Proefpersonen in groep 1 tot 4 kregen één 45-µg-dosis A/Vietnam/1203/2004 pandemisch geïnactiveerd influenzavaccin (P/IV) terwijl proefpersonen uit groep 5 2 doses kregen, met een tussentijd van ongeveer 28 dagen.

Met P/LAIV H5N1 geprimeerde proefpersonen ontwikkelden een sterke antilichaamrespons op het wild-type H5N1-virus bij latere blootstelling aan het geïnactiveerde H5N1-vaccin, ook al was dergelijke antilichaamrespons bij de meeste proefpersonen niet detecteerbaar na de primaire 2 doses. Proefpersonen die geprimeerd waren met A/Vietnam/1203/2004 P/LAIV of met A/Hong Kong/213/2003 P/LAIV vertoonden een significant betere respons op één enkele dosis geïnactiveerd H5N1-vaccin dan P/LAIV-naïeve proefpersonen. De antilichaamrespons bij met A/Vietnam/1203/2004 P/LAIV geactiveerde proefpersonen was ook hoger dan die na 2 doses geïnactiveerd vaccin bij P/LAIV-naïeve proefpersonen (zie tabel 3).

Tabel 3 Antilichaamresponsen in de “serum microneutralization” (MN)- en “hemagglutininatie-inhibitie” (HAI)-test op dag 28 en 56 na toediening van een geïnactiveerd H5N1-vaccin

Studie-groep	P/LAIV priming dosis	Aantal Vietnam 2004 geïnactiveerde vaccindoses	Aantal proefpersonen	28 dagen na geïnactiveerd vaccin ^a				56 dagen na geïnactiveerd vaccin ^a			
				Geo-metrisch gemiddelde titer		Proefpersonen met 4-voudige stijging van het aantal antilichamen (percentage) ^b		Geometrisch gemiddelde titer		Proefpersonen met 4-voudige stijging van het aantal antilichamen (percentage) ^b	
				MN	HAI	MN	HAI	MN	HAI	MN	HAI
1	H5N1 Vietnam 2004	1	11	48	87	73	73	25	66	55	82
2	H5N1 Hong Kong 2003	1	10	31	29	60	50	22	21	60	40
4	Geen	1	20	7	8	10	10	4	8	10	10
5	Geen	2	20 ^c	11	15	30	40	19	21	56	50

Gegevens voor groep 3, proefpersonen oorspronkelijk gevaccineerd met een H7N3 P/LAIV worden niet getoond.

^a Dagen worden geteld vanaf de enige dosis P/IV voor groep 1-4 en vanaf de eerste dosis van 2 doses P/IV voor groep 5.

^b Serologische respons gedefinieerd als een ≥ 4 -voudige stijging van de antilichamentiter ($\geq 1:20$).

^c Serummonsters waren beschikbaar voor 7 proefpersonen in groep 3 op dag 28 en voor 18 proefpersonen in groep 5 op dag 56.

De antilichaamrespons ontstond snel bij met P/LAIV H5N1 geprimeerde proefpersonen. Zeven van de 11 (64%) proefpersonen in groep 1 (ca A/Vietnam/1204/2004 [H5N1]) vertoonde een ≥ 4 -voudige stijging van de HAI-antilichaamtiter op dag 7 na toediening van het geïnactiveerde vaccin, met een geometrisch gemiddelde titer (GMT) van 165 en een titerspreiding van 20 tot 1280 bij responders. Van de P/LAIV-naïeve proefpersonen vertoonde slechts 10% een ≥ 4 -voudige stijging op dag 7. De antilichaamrespons bij met P/LAIV H5N1 geprimeerde proefpersonen was ook breder. Met H5N1 P/LAIV geprimeerde proefpersonen ontwikkelden een antilichaamrespons die 2 of meer claden H5N1-virussen van de A/Goose/Guangdong/1996 H5N1-lijn neutraliseerde, terwijl slechts enkele proefpersonen, zelfs in de vaccingroep die 2 doses geïnactiveerd H5N1 hadden gekregen, cross-clade neutraliserende antilichamen ontwikkelden. De affiniteit van antilichamen tegen het HA1-domein van de H5 HA in de met H5N1 P/LAIV geprimeerde groepen was significant hoger dan in de groep met 2 doses geïnactiveerd vaccin, wat een correlatie vertoonde met cross-clade H5N1-neutralisatie.

Er werden vergelijkbare responsen gezien bij met P/LAIV H7N7 en H7N9 geprimeerde proefpersonen, die een krachtige antilichaamrespons ontwikkelden op de overeenstemmende wild-type virussen bij volgende blootstelling aan het geïnactiveerde vaccin van hetzelfde subtype. Voor de H7N7 P/LAIV werden sterke antilichaamresponsen in serum vastgesteld via zowel MN als HAI bij 9 van 13 personen, waarbij piektiters bereikt werden op dag 14. Voor de H7N9 P/LAIV, ontwikkelden 8 van de 14 personen die één enkele dosis vaccin kregen en 13 van de 16 personen die twee doses vaccin kregen, een sterke antilichaamrespons; piektiters werden opnieuw bereikt op dag 14.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens met Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca, en de seizoengebonden vaccins T/LAIV en Fluenz Tetra duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel niet-klinisch onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, lokale tolerantie en neurovirulentie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Dikaliumfosfaat
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Gelatine (varkens, type A)
Arginine hydrochloride
Mononatriumglutamaat monohydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

18 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de neuspipet in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin mag vóór gebruik eenmaal uit de koelkast worden gehaald en op een temperatuur beneden 25 °C worden bewaard gedurende een periode van maximaal 12 uur. Stabiliteitsgegevens wijzen erop dat de componenten van het vaccin 12 uur stabiel blijven wanneer deze bewaard worden bij temperaturen tussen de 8 °C en 25 °C. Na deze periode moet Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca onmiddellijk gebruikt worden of worden afgevoerd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca wordt geleverd als een 0,2 ml-suspensie in een neuspipet voor eenmalig gebruik (type 1-glas), met tuit (polypropyleen met polyethyleen transferklep), beschermdop van de tuitpunt (synthetisch rubber), rode plunjerstaaf, plunjerstop (butylrubber) en dosisverdelingsklem.

Verpakkingsgrootte van 10.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Toediening

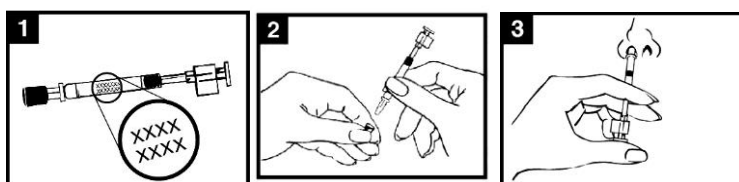
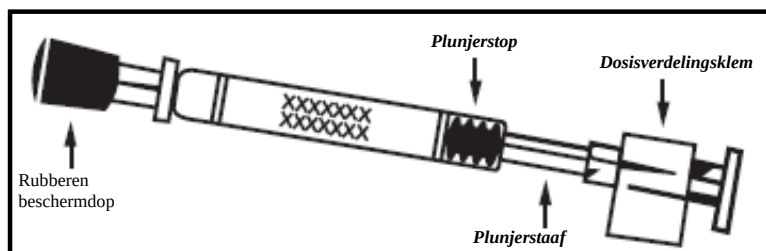
Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca IS UITSLUITEND BEDOELD VOOR NASAAL GEBRUIK.

- NIET MET EEN NAALD GEBRUIKEN. Niet injecteren.



- Gebruik Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca niet indien de houdbaarheidsdatum verstreken is of indien de verstuiver beschadigd lijkt, bijvoorbeeld indien de plunjer los of verwijderd is van de verstuiver of indien er tekenen zijn van lekkage.
- Bekijk hoe het vaccin eruitziet voordat de toediening plaatsvindt. De vloeistof moet kleurloos tot lichtgeel zijn, helder tot opalescent. De vloeistof kan kleine witte deeltjes bevatten.
- Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca wordt als verdeelde dosis in beide neusgaten toegediend.
- Dien onmiddellijk of korte tijd na het toedienen van de helft van de dosis in het ene neusgat de andere helft toe in het andere neusgat.
- De patiënt kan normaal ademen tijdens het vaccin wordt toegediend – het is niet nodig om actief te inhaleren of te snuiven.
- Raadpleeg het toedieningsschema van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca (afbeelding 1) voor stap-voor-stap toedieningsinstructies.

Afbeelding 1 Toediening van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca



Controleer de vervaldatum

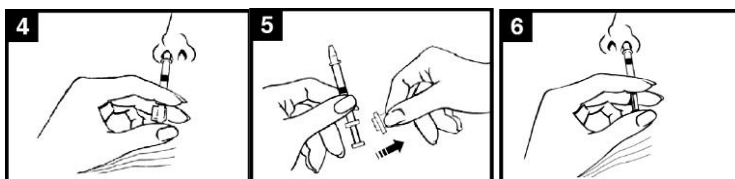
Het product mag niet gebruikt worden na de datum vermeld op het etiket van de applicator.

Maak de applicator gereed

Verwijder de rubber beschermdop. Verwijder de dosisverdelingsklem aan het andere uiteinde van de applicator niet.

Positioneer de applicator

Zorg ervoor dat de patiënt rechtop zit en plaats de punt net in het neusgat om er zeker van te zijn dat Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca in de neus wordt toegediend.

**Druk de plunjer in**

Druk de plunjer met een enkele beweging **zo snel mogelijk** in totdat de dosisverdelingsklem voorkomt dat u verder gaat.

Verwijder de dosisverdelingsklem

Knijp in de dosisverdelingsklem van de plunjer en verwijder deze voorafgaand aan toediening in het andere neusgat.

Spray in het andere neusgat

Plaats de punt net **in het andere neusgat** en duw de plunjer met een enkele beweging **zo snel mogelijk** in om het resterende vaccin toe te dienen.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

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

EU/1/16/1089/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 2016
Datum van laatste verlenging: 12 maart 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA
TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE
VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

MedImmune UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke,
Liverpool, L24 9JW
Verenigd Koninkrijk

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

AstraZeneca B.V.
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Nederland

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

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

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Niet van toepassing.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Non-interventional post-authorisation safety study (PASS) om de verdraagzaamheid van het Pandemisch Influenzavaccin H5N1 AstraZeneca verder te onderzoeken en om de incidentie van bijwerkingen, voornamelijk bij kinderen en adolescenten in te schatten. De vergunninghouder dient een observationele, prospectieve cohortstudie naar de veiligheid uit te voeren in een grote steekproef van kinderen en adolescenten van 12 maanden tot jonger dan 18 jaar oud gedurende de volgende verklaarde pandemie. De vergunninghouder dient de uiteindelijke resultaten van deze studie in te dienen.	Na verklaring van een pandemie in de EU en na implementatie van het pandemische vaccin
Om de doeltreffendheid van het Pandemische Influenzavaccin H5N1 AstraZeneca verder te bevestigen, dient de vergunninghouder een observationele werkzaamheidsstudie uit te voeren bij thuiswonende kinderen en adolescenten van 12 maanden tot jonger dan 18 jaar oud bij in het laboratorium bevestigde influenza gedurende de volgende verklaarde pandemie. De vergunninghouder dient de uiteindelijke resultaten van deze studie in te dienen.	Na verklaring van een pandemie in de EU en na implementatie van het pandemische vaccin
Om de veiligheid en reactogeniciteit van het Pandemisch Influenzavaccin H5N1 AstraZeneca verder te onderzoeken, dient de vergunninghouder een open-label eenarmige interventiestudie uit te voeren om de veiligheid en immunogeniciteit van P/LAIV te evalueren bij kinderen en adolescenten van 12 maanden tot jonger dan 18 jaar oud gedurende de volgende verklaarde pandemie. De vergunninghouder dient de uiteindelijke resultaten van dit onderzoek in te dienen.	Na verklaring van een pandemie in de EU en na implementatie van het pandemische vaccin
Om de houdbaarheid van het Pandemisch Influenzavaccin H5N1 AstraZeneca stamspecifiek te bepalen, dient de vergunninghouder stamspecifieke stabiliteitsgegevens voor de feitelijke pandemische stam te genereren. De	Op het moment van de goedkeuring van de volgende

Beschrijving	Uiterste datum
vergunninghouder dient de uiteindelijke resultaten van deze studie in te dienen.	pandemische variatie

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

VERPAKKINGSGROOTTE VAN 10 NEUSPIPETTEN VOOR EENMALIG GEBRUIK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca neusspray, suspensie
Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (levend verzwakt, nasaal)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Reassortant influenzavirus (levend verzwakt) van de volgende stam:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)-stam
(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136) $10^{7,0 \pm 0,5}$ FFU
per dosis van 0,2 ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, dikaliumfosfaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, gelatine (varkens, type A), arginine hydrochloride, mononatriumglutamaat monohydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Neusspray, suspensie
10 neuspijpetten voor eenmalig gebruik (elk van 0,2 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor nasaal gebruik. Niet injecteren.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Beschermen 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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

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

EU/1/16/1089/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

NEUSPIPET VOOR EENMALIG GEBRUIK

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

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Uitsluitend voor nasaal gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,2 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca, neusspray suspensie

Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (levend verzwakt, nasaal)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u of uw kind.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- Geef dit vaccin niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet worden toegediend of is extra voorzichtigheid noodzakelijk?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca is een vaccin om influenza (griep) te voorkomen tijdens een officieel uitgeroepen pandemie. Het wordt gebruikt voor kinderen en jongeren van 12 maanden tot jonger dan 18 jaar.

Pandemische griep is een type influenza dat optreedt met tussentijden die variëren van minder dan 10 jaar tot vele tientallen jaren. De ziekte verspreidt zich snel over de wereld. De tekenen van pandemische griep zijn gelijkaardig aan deze van gewone griep maar kunnen ernstiger zijn.

Hoe werkt Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca?

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca is vergelijkbaar met Fluenz Tetra (een influenzavaccin dat via de neus wordt toegediend en vier stammen bevat), alleen biedt Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca bescherming tegen een enkele influenzastam tijdens een officieel uitgeroepen pandemie.

Wanneer het vaccin aan iemand wordt toegediend, dan maakt het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam) zelf beschermende stoffen aan tegen het griepvirus. Geen van de stoffen in het vaccin kan griep veroorzaken.

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca wordt gekweekt in kippeneieren. De influenzastam die voor het vaccin gebruikt wordt tijdens een officieel uitgeroepen pandemie, wordt aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie.

2. Wanneer mag dit middel niet worden toegediend of is extra voorzichtigheid noodzakelijk?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?

- **U heeft eerder een ernstige (d.w.z. levensbedreigende) allergische reactie gehad** op eieren, eiwitten uit eieren, gentamicine of gelatine of op een van de andere stoffen in dit vaccin. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 “Inhoud van de verpakking en overige informatie”. Zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen” voor de verschijnselen van een allergische reactie. Tijdens een pandemie kan uw arts u echter toch aanbevelen om u te laten vaccineren, op voorwaarde dat de gepaste medische behandeling onmiddellijk beschikbaar is in geval van een allergische reactie.

Wanneer één van deze punten van toepassing is, **meld dit dan aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.**

Wanneer is extra voorzichtigheid noodzakelijk?

Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat dit middel wordt toegediend:

- als het **kind jonger is dan 12 maanden**. Kinderen jonger dan 12 maanden mogen dit vaccin niet toegediend krijgen vanwege het risico op bijwerkingen.
- als het kind ooit een **andere allergische reactie heeft vertoond dan een plotse levensbedreigende allergische reactie** op eieren, op kippen-eiwitten, op gentamicine, op gelatine of op andere bestanddelen van dit vaccin (zie rubriek 6 “Inhoud van de verpakking en overige informatie”).
- als het kind **al acetylsalicylzuur** (een stof die in veel geneesmiddelen zit en die wordt gebruikt om pijn te verlichten en koorts te verlagen) **gebruikt**. In dat geval bestaat het risico op een zeer zeldzame, maar ernstige ziekte (*syndroom van Reye*).
- als het kind een **bloedaandoening** heeft of een vorm van **kanker** die **het immuunsysteem aantast**.
- als **uw arts u heeft verteld** dat het **immuunsysteem van uw kind verzwakt** is door een ziekte, een geneesmiddel of een andere behandeling.
- als het kind **ernstige astma** heeft of als u momenteel een piepende ademhaling heeft.
- als het kind **nauw contact heeft met iemand met een ernstig verzwakt immuunsysteem** (bijvoorbeeld met een patiënt die een beenmergtransplantatie heeft ondergaan en die isolatie nodig heeft).

Wanneer één van deze punten van toepassing is, **meld dit dan aan uw arts, verpleegkundige apotheker voordat uw kind wordt gevaccineerd**. Hij of zij beslist dan of het gebruik van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca voor uw kind geschikt is.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt de persoon die wordt gevaccineerd naast Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca nog andere geneesmiddelen, of heeft hij of zij dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat hij of zij in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan zijn/haar arts, verpleegkundige of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn.

- **Geef kinderen** gedurende 4 weken na vaccinatie met Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca **geen acetylsalicylzuur** (een stof die in veel geneesmiddelen voorkomt die worden gebruikt tegen pijn en koorts) tenzij uw arts, verpleegkundige of apotheker dat zegt. Dit vanwege het risico op het syndroom van Reye, een zeldzame maar ernstige ziekte die de hersenen en de lever kan aantasten.
- **Het wordt aanbevolen om Pandemische influenzavaccin H5N1 AstraZeneca niet tegelijkertijd met antivirale geneesmiddelen tegen influenza toe te dienen, zoals oseltamivir en zanamivir.** Hierdoor kan het vaccin namelijk minder effectief worden.

Uw arts, verpleegkundige of apotheker beslist of Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca tegelijk met andere vaccins aan uw kind kan worden toegediend.

Zwangerschap en borstvoeding

- Is uw kind **zwanger**, denkt u dat uw kind zwanger is of wil uw kind zwanger worden? **Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat dit vaccin wordt toegediend.** Hij of zij zal beslissen of het pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca voor uw kind geschikt is.
- Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca **mag niet worden gebruikt** door vrouwen die **borstvoeding** geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

- Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Dit geneesmiddel wordt toegediend onder toezicht van een arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel mag alleen als neusspray worden gebruikt.

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca mag niet worden geïnjecteerd.

Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca wordt als spray toegediend in elk neusgat. Tijdens het toedienen van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca kan uw kind normaal ademen. Het hoeft het middel niet actief te inhaleren of op te snuiven.

Dosering

De aanbevolen dosis voor kinderen en jongeren tot 18 jaar is 0,2 ml Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca, toegediend als 0,1 ml in elk neusgat. **Alle kinderen** krijgen een tweede vervolgdosis na een tussenperiode van minimaal 4 weken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. In klinische onderzoeken naar het vaccin waren de meeste bijwerkingen licht van aard en van korte duur.

Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u meer informatie wilt over mogelijke bijwerkingen van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn:

Zeer zelden

(bij minder dan 1 op 10.000 personen):

- ernstige allergische reactie: verschijnselen van een allergische reactie kunnen onder meer zijn kortademigheid en zwelling van het gezicht of de tong.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of zoek dringend medische hulp als u een van de bovenvermelde bijwerkingen constateert.

In klinische studies bij volwassenen die Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca kregen toegediend, waren de vaakst voorkomende bijwerkingen hoofdpijn en infectie van de bovenste luchtwegen (ontsteking van de neus, keel en bijholten).

Andere mogelijke bijwerkingen van Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca bij kinderen en jongeren:

Zeer vaak

(bij meer dan 1 op 10 personen):

- loopneus of verstopte neus
- verminderde eetlust
- zwakte

Vaak

(bij minder dan 1 op 10 personen):

- koorts
- spierpijn
- hoofdpijn

Soms

(bij minder dan 1 op 100 personen):

- huiduitslag
- neusbloeding
- allergische reacties

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

Field Code Changed

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de neuspipet na de letters EXP.

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

Bewaar de neuspipet in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is:

Reassortant influenzavirus* (levend verzwakt) van de volgende stam**:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)-stam
(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136)

$10^{7,0 \pm 0,5}$ FFU***

per dosis van 0,2 ml

- * gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen.
- ** met behulp van VERO-cellen geproduceerd via 'reverse genetics'-technologie. Dit product bevat een genetisch gemodificeerd organisme (GMO, genetically modified organism).
- *** fluorescent focus units

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

De andere stoffen in dit geneesmiddel zijn sucrose, dikaliumfosfaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, gelatine (varkens, type A), arginine hydrochloride, mononatriumglutamaat monohydraat en water voor injecties.

Hoe ziet Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit vaccin wordt geleverd als een neusspray, suspensie in een neuspipet voor eenmalig gebruik (0,2 ml) in een verpakkingsgrootte van 10.

De suspensie is kleurloos tot lichtgeel, helder tot enigszins vertroebeld. Kleine witte deeltjes kunnen aanwezig zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB,
SE-151 85
Södertälje,
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Nederland

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

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB, AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2-10 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

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

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

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

Field Code Changed

Instructies voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

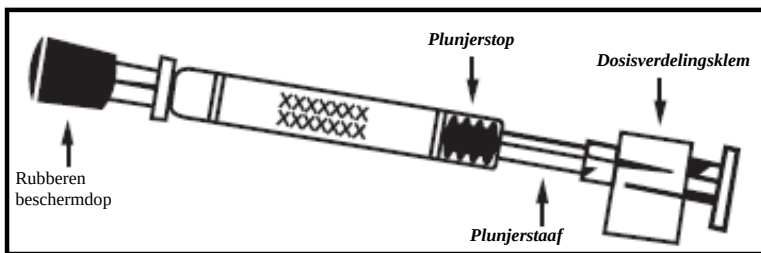
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

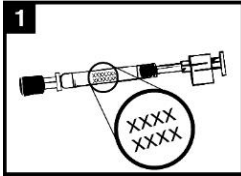
Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca is uitsluitend bedoeld voor nasaal gebruik.

- **Niet met een naald gebruiken.** Niet injecteren.



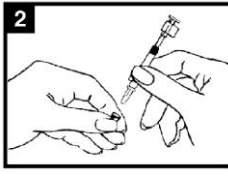
- Gebruik Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca niet indien de houdbaarheidsdatum verstreken is of indien de verstuiver beschadigd lijkt, bijvoorbeeld indien de plunjer los of verwijderd is van de verstuiver of indien er tekenen zijn van lekkage.
- Bekijk hoe het vaccin eruitziet voordat de toediening plaatsvindt. De vloeistof moet kleurloos tot lichtgeel zijn, helder tot opalescent. De vloeistof kan kleine witte deeltjes bevatten.
- Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca wordt als verdeelde dosis in beide neusgaten toegediend, zoals hieronder wordt beschreven. (Zie ook “Hoe gebruikt u Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca?” in rubriek 3.)
- Dien onmiddellijk of korte tijd na het toedienen van de helft van de dosis in het ene neusgat de andere helft toe in het andere neusgat.
- De patiënt kan normaal ademen terwijl het vaccin wordt toegediend – het is niet nodig om actief te inhaleren of te snuiven.





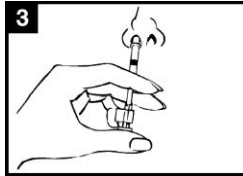
1 Controleer de vervaldatum

Het product mag niet gebruikt worden na de datum vermeld op het etiket van de applicator.



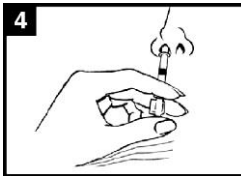
2 Maak van de applicator gereed

Verwijder de rubber beschermdop. Verwijder de dosisverdelingsklem aan het andere uiteinde van de applicator niet.



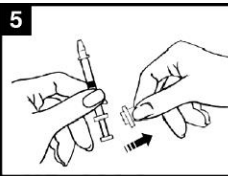
3 Positioneer de applicator

Zorg ervoor dat de patiënt rechtop zit en plaats de punt net in het neusgat om er zeker van te zijn dat Pandemisch influenzavaccin H5N1 AstraZeneca in de neus wordt toegediend.



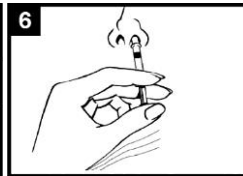
4 Druk de plunjer in

Druk de plunjer met een enkele beweging **zo snel mogelijk** in totdat de dosisverdelingsklem voorkomt dat u verder gaat.



5 Verwijder de dosisverdelingsklem

Knijp in de dosisverdelingsklem van de plunjer en verwijder deze voorafgaand aan toediening in het andere neusgat.



6 Spray in het andere neusgat

Plaats de punt net **in het andere neusgat** en duw de plunjer met een enkele beweging **zo snel mogelijk** in om het resterende vaccin toe te dienen.

Zie rubriek 5 voor advies over opslag en verwijdering.