

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics -suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

Prepandemisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans).

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-achtige stam (NIBRG-14) 7,5 microgram** per dosis van 0,5 ml

* in eieren gekweekt

** uitgedrukt in microgram hemagglutinine.

Adjuvans MF59C.1 bevat:

squaleen	9,75 milligram per 0,5 ml
polysorbaat 80	1,175 milligram per 0,5 ml
sorbitaantrioleaat	1,175 milligram per 0,5 ml

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie, in voorgevulde spuit.
Melkwitte vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Actieve immunisatie tegen het H5N1-subtype van het Influenza A-virus.

Deze indicatie is gebaseerd op gegevens over de immunogeniciteit bij gezonde patiënten vanaf 18 jaar na toediening van twee doses van het vaccin dat A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-achtige stam bevat (zie rubriek 5.1).

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics moet worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Volwassenen en ouderen (18 jaar en ouder):

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

Na een tussenperiode van ten minste 3 weken moet een tweede dosis van 0,5 ml worden gegeven.

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics is geëvalueerd bij gezonde volwassenen (18-60 jaar) en gezonde ouderen (ouder dan 60 jaar) na een eerste vaccinatieschema van 1, 22 dagen en een boostervaccinatie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Er is beperkte ervaring bij ouderen die ouder dan 70 jaar zijn (zie rubriek 5.1).

In een officieel aangekondigde pandemiesituatie als gevolg van het A/H5N1-virus, kunnen personen die eerder met één of twee doses Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics met HA-antigenen zijn gevaccineerd die afkomstig waren van een verschillende clade van hetzelfde influenzasubtype als de pandemische influenzastam één dosis Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics krijgen in plaats van de twee doses die vereist zijn bij personen die niet eerder zijn gevaccineerd (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en doeltreffendheid van Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics bij personen onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens bij personen tussen de 6 maanden en 18 jaar worden beschreven in rubriek 5.1 maar er kunnen nog geen aanbevelingen worden gedaan voor wat betreft de dosering.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 6 maanden.

Wijze van toediening

De immunisatie dient te worden uitgevoerd via intramusculaire injectie in de musculus deltoideus.

4.3 Contra-indicaties

Eerder opgetreden anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op een van de bestanddelen of op sporenhoeveelheden (eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycine en neomycinesulfaat, formaldehyde en cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB)) die in dit vaccin aanwezig zijn. Het kan in een pandemische situatie die door de stam in dit vaccin is veroorzaakt echter toch juist zijn om het vaccin toe te dienen bij personen met een eerder opgetreden anafylaxie, zoals hierboven gedefinieerd, onder voorwaarde dat er in noodgevallen direct reanimatieapparatuur beschikbaar is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar voor patiënten met comorbiditeiten, inclusief patiënten met een verzwakte immuniteit, voor dit H5N1-vaccin.

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

Immunisatie moet worden uitgesteld bij patiënten met een febrile ziekte of acute infectie.

Het vaccin mag in geen enkele omstandigheid intravasculair of intradermaal worden toegediend.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics 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.

De antilichaamrespons kan bij patiënten met endogene of iatrogene immuunsuppressie onvoldoende zijn. Het is mogelijk dat niet bij alle gevaccineerden een beschermende afweerrespons wordt opgeroepen (zie rubriek 5.1).

In klinische onderzoeken is een zekere mate van kruisbescherming vastgesteld tegen verwante varianten van het H5N1-virus (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over veiligheid, immunogeniteit en werkzaamheid die de uitwisseling van Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics met andere H5N1 monovalente vaccins ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gegevens bij volwassenen tonen aan dat gelijktijdige toediening van het H5N1-vaccin en seizoensantigenen (geïnactiveerde oppervlakteantigenen zonder adjuvans) niet leidt tot interferentie met seizoensstammen of met H5N1-stammen. De SRH-antilichaamrespons tegen een homologe H5N1 Vietnam-stam op dag 43 voldeed aan alle CHMP-criteria voor alle 3 de stammen. De gelijktijdige toediening leidde niet tot hogere frequenties van lokale of systemische reacties in vergelijking met de toediening van alleen Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Daarom geven de gegevens aan dat Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics gelijktijdig mag worden toegediend met seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans (met injecties in de tegenovergestelde ledematen).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdige toediening van Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics met andere vaccins.

Als gelijktijdige toediening van een ander vaccin wordt overwogen dan dienen de vaccins in verschillende ledematen te worden gegeven. Men dient erop te letten dat de bijwerkingen dan sterker kunnen zijn.

De immuunrespons kan verlaagd zijn als de patiënt een immuunsuppressiebehandeling 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 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Een studie bij konijnen wees niet op reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Er zijn beperkte gegevens verzameld bij vrouwen die zwanger werden in de loop van de klinische onderzoeken met Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1) of H1N1v-vaccins met MF59C.1 als adjuvans.

Er wordt geschat dat meer dan 90.000 vrouwen met het H1N1v-vaccin Focetria zijn gevaccineerd tijdens de zwangerschap. Dit vaccin bevat dezelfde hoeveelheid MF59C.1-adjuvans als Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics. De informatie over de resultaten is op dit moment echter beperkt. Voorlopige gegevens van spontaan gemelde voorvallen en lopende post-marketing onderzoeken (zwangerschapsregister en

prospectieve interventiestudie) suggereren geen directe of indirecte schadelijke effecten van influenzavaccins met MF59-adjuvans op de zwangerschap, vruchtbaarheid, ontwikkeling van het embryo of de foetus, de bevalling of de ontwikkeling na de geboorte.

Aangezien niet wordt verwacht dat Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics in een noodsituatie zal worden gebruikt, kan de toediening tijdens de zwangerschap worden uitgesteld als voorzorgsmaatregel.

Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg dienen de voor- en nadelen van toediening van het vaccin aan zwangere vrouwen af te wegen, daarbij rekening houdend met de officiële aanbevelingen.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics tijdens de borstvoeding. De mogelijke voordelen voor de moeder en de risico's voor het kind moeten worden overwogen voordat Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics wordt toegediend tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

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

Een aantal van de ongewenste effecten vermeld in rubriek 4,8 “Bijwerkingen” kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen in klinische onderzoeken bij volwassenen (18 jaar en ouder).

De incidentie van bijwerkingen is geëvalueerd in zes klinische onderzoeken met circa 4000 volwassenen en ouderen die Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics kregen toegediend (ten minste 7,5 µg HA, met adjuvans). Er waren 3678 patiënten tussen 18 en 60 jaar, 264 patiënten tussen 61 en 70 jaar en 41 patiënten ouder dan 70 jaar.

In overeenstemming met de geobserveerde gegevens in een onderzoek waarin naar de reacties werd gevraagd, werd een algemene trend vastgesteld van minder meldingen van lokale reacties na de tweede vaccinatie in vergelijking met de eerste injectie. Ongeacht de antigenendosis, werden bijna alle systemische reacties gemeld op de dag van de vaccinatie zelf (dag 1) of in de 3 dagen onmiddellijk na de injectie.

De gegevens over de veiligheid van een boosterdosis van de huidige Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics -formule zijn beperkt tot drie trials (V87P1, V87P2 en V87P3) waaraan 116 volwassenen en 56 ouderen deelnamen. Er is geen toename van de reacties gemeld wanneer een boosterdosis wordt toegediend tussen de 6 maanden en 18 maanden na de eerste dosisreeks. Er werd een lichte toename van de reacties gemeld in volwassenen wanneer een boosterdosis 18 maanden na de aanvankelijke dosis werd toegediend. Bij ouderen namen de gemelde reacties alleen toe na de derde boosterdosis in vergelijking met de tweede boosterdosis.

De gemelde frequenties van de bijwerkingen na de vaccinatiedosis (de 1e, 2e of booster) waren vergelijkbaar en zijn gerangschikt volgens frequentie van voorkomen:

Zeervaa ($\geq 1/10$)

Vaa ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

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

Zeervelden ($< 1/10.000$)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Zelden: convulsies

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: zweten

Soms: urticaria

Zelden: oogzwelling

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: myalgie

Vaak: artralgie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: zwelling van de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, verharding van de injectieplaats, roodheid op de injectieplaats, vermoeidheid

Vaak: ecchymose op de injectieplaats, koorts, malaise, rillingen

Soms: influenza-achtige ziekte

Zelden: anafylaxie

Deze bijwerkingen verdwijnen doorgaans zonder behandeling binnen 1-2 dagen.

Bijwerkingen in klinisch onderzoek bij kinderen van 6 maanden tot 17 jaar (V87P6 studie)

Ongeacht de leeftijd, was de reactogeniciteit hoger na de eerste dosis dan na de tweede vaccinatie. De reactogeniciteit na een derde dosis die 12 maanden na de eerste dosis werd toegediend, was hoger dan na de eerste of de tweede dosis. De percentages van patiënten die lokale reacties meldden waren hoger in de oudere leeftijdsgroep, vooral als gevolg van meer pijnmeldingen. Bij peuters bleken desgevraagd erytheem en drukgevoelige punten de meest gemelde lokale reacties; prikkelbaarheid en ongewoon huilen waren bij navraag de meest gemelde systemische reacties. Bij kinderen en adolescenten was pijn de meest gemelde lokale reactie wanneer hiernaar werd gevraagd en waren vermoeidheid en hoofdpijn bij navraag de meest gemelde systemische reacties. In alle leeftijdsgroepen meldde een klein percentage van patiënten koorts.

	Injectie 1	Injectie 2	Injectie 3
	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics
Peuters (6-<36 maand)	N=145	N=138	N=124
Enige	76%	68%	80%
Lokaal	47%	46%	60%
Systemisch	59%	51%	54%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	0%	0%
Andere bijwerking	54%	49%	35%

Kinderen (3-<9 jaar)	N=96	N=93	N=85
Enige	72%	68%	79%
Lokaal	66%	58%	74%
Systemisch	32%	33%	45%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	4%	2%	6%
Andere bijwerking	36%	31%	19%
Adolescenten (9-<18 jaar)	N=93	N=91	N=83
Enige	91%	82%	89%
Lokaal	81%	70%	81%
Systemisch	69%	52%	69%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	1%	2%
Andere bijwerking	30%	27%	22%

Post-marketing surveillance

Er zijn geen gegevens uit post-marketing surveillance beschikbaar na de toediening van Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.

De volgende aanvullende bijwerkingen werden gemeld in post-marketing surveillance met Focetria H1N1v (gebruik toegestaan vanaf een leeftijd van 6 maanden en met een vergelijkbare samenstelling met Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics):

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Lymfadenopathie.

Hartaandoeningen

Hartkloppingen, tachycardie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Asthenie.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Spierzwakte, pijn in extremiteiten.

Ademhalingsaandoeningen

Hoesten.

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Maagdarmstelselaandoeningen

Gastro-intestinale aandoening zoals nausea, braken, abdominale pijn en diarree.

Zenuwstelselaandoeningen

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

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties, anafylaxie waaronder dyspneu, bronchospasme, laryngaal oedeem, in zeldzame gevallen kunnen deze leiden tot shock.

De volgende aanvullende bijwerkingen werden gemeld in post-marketing surveillance met trivalente seizoensvaccins zonder adjuvans bij alle leeftijdsgroepen en met een MF59 trivalent seizoensvaccin met adjuvans en met een samenstelling die vergelijkbaar is met Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met MF59C.1 als adjuvans) dat bij patiënten van 65 jaar en ouder mag worden gebruikt:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Voorbijgaande trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Vasculitis met voorbijgaande nieraandoeningen en exudatief erythema multiforme.

Zenuwstelselaandoeningen

Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis en guillain-barrésyndroom.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccin, ATC-code J07BB02.

In dit gedeelte wordt de klinische ervaring Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics na toediening van twee doses en een booster dosis beschreven.

Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Volwassenen (18-60 jaar)

Er werd een klinisch onderzoek (studie V87P1) uitgevoerd met een H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans bij 312 gezonde volwassenen. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis vaccin met H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg HA/dosis met adjuvans) bij 156 gezonde volwassenen. In een andere klinische studie (studie V87P13) bij 2693 volwassen patiënten werd tweemaal, met een interval van drie weken, een dosis vaccin met H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg HA/dosis met adjuvans) toegediend. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij een subset (n=197) van de studiepopulatie.

De serumprotectie*, serumconversie* en de serumconversiefactor** voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de volwassenen gemeten door een SRH--assay waren als volgt:

Anti-HA antistof	Studie V87P1 21 dagen na 2 ^e dosis N=149	Studie V87P13 21 dagen na 2 ^e dosis N=197
Seroprotectiepercentage (95% CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)
Seroconversiepercentage (95% CI)*	85% (78-90)	78% (72-84)

Seroconversiefactor (95% CI)**	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)
--------------------------------	-----------------	------------------

Anti-HA-antistof (SRH)	Studie V87P13 21 dagen na 2 ^e dosis N=69	Studie V87P13 21 dagen na 2 ^e dosis N=128
Serostatus op baseline	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Seroprotectiepercentage (95%CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)
Seroconversiepercentage (95%CI)*	87% (77-94)	73% (65-81)
Seroconversiefactor (95%CI)**	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)

* gemeten met SRH-assay ≥ 25 mm²

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

De MN-resultaten tegen A/Vietnam/1194/2004 geven respectievelijk een seroprotectie en seroconversie tussen 67% (60-74) en 85% (78-90) en 65% (58-72) tot 83% (77-89) aan. De immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

De persistentie van antistoffen na de eerste vaccinatie werd in deze populatie geëvalueerd met HI-, SRH- en MN-assays. In vergelijking met de antistoffenniveaus op dag 43 na afronding van de primaire schema's, waren de antistoffen op dag 202 met 1/5 gedaald tot 1/2 van hun prioriteitsniveaus.

In een klinisch onderzoek van fase 2 (studie V87P3) kregen volwassen patiënten tussen 18 en 65 jaar die 6-8 jaar eerder 2 doses van het H5N3-vaccin /A/Duck/Singapore/97 met MF59-adjuvans waren toegediend 2 booster doses Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics. De SRH-resultaten na de eerste dosis simuleerden een prepandemische 'priming' plus een enkele heterologe booster dosis en voldeden aan alle CHMP-criteria.

Ouderen (> 60 jaar)

De serumprotectie*, serumconversie* en de serumconversiefactor** voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij patiënten ouder dan 60 (een beperkt aantal patiënten was ouder dan 70) gemeten door een SRH--assay waren als volgt:

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P1 21 dagen na 2 ^e dosis N=84	Studie V87P13 21 dagen na 2 ^e dosis N=210
Seroprotectiepercentage (95%CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)
Seroconversiepercentage (95% CI)*	70% (59-80)	63% (56-69)
Seroconversiefactor (95% CI)**	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)

Anti-HA-antistof (SRH)	Studie V87P13 21 dagen na 2 ^e dosis N=66	Studie V87P13 21 dagen na 2 ^e dosis N=143
Serostatus op baseline	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Seroprotectiepercentage (95%CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Seroconversiepercentage (95%CI)*	82% (70-90)	54% (45-62)
Seroconversiefactor (95%CI)**	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

* gemeten met SRH-assay ≥ 25 mm²

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

De MN-resultaten tegen A/Vietnam/1194/2004 geven respectievelijk een seroprotectie en seroconversie tussen 57% (50-64) en 79% (68-87) en 55% (48-62) tot 58% (47-69) aan. De MN-resultaten toonden net als de SRH-resultaten een sterke immuunrespons na de 'priming'-vaccinatierreeks in een populatie van oudere patiënten.

HI-, SRH- en MN-tests toonden aan dat persistentie van antistoffen na de eerste vaccinatie bij deze populatie op dag 202 was gedaald van 1/2 tot 1/5e van hun post-vaccinatie-niveau in vergelijking met dag 43 na de afronding van de primaire schema's, zoals geëvalueerd met HI-, SRH- en MN-tests. Tot 50% van de oudere patiënten die met Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics werden geïmmuniseerd, had na zes maanden seroprotectie verkregen.

Een derde (booster) dosis Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics werd 6 maanden later na de eerste vaccinatie toegediend. De resultaten van de SRH-tests zijn hieronder aangegeven.

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

	Studie V87P1 Volwassenen booster na 2 ^e dosis	Studie V87P2 Volwassenen booster na 2 ^e dosis	Studie V87P1 Ouderen booster na 2 ^e dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotectiepercentage (95%CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Seroconversiepercentage (95% CI)*	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Seroconversiefactor (95% CI)**	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

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

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

De ervaring bij ouderen is beperkt.

- Ondersteunende gegevens bij volwassenen

a) Kruisreactiviteit

Er werd een zeker heterologe immuunrespons tegen A/H5N1/turkije/Turkije/05 (NIBRG23; clade 2.2) en A/H5N1/Indonesië (clade 2.1) gedetecteerd na de tweede en derde vaccinatie. Dit wijst op kruisreactiviteit van het clade 1 vaccin tegen clade 2-stammen.

Het seroprotectiepercentage*, seroconversiepercentage* en de seroconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkije/Turkije/05 na de 2^e dosis bij volwassenen van 18 tot 60 jaar, gemeten door SRH- en HI-assays waren de volgende:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P12 21 dagen na 2 ^e dosis N=60	Studie V87P3 21 dagen na 2 ^e dosis N=30	Studie V87P13 21 dagen na 2 ^e dosis N=197
SRH	Seroprotectiepercentage (95%CI)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Seroconversiepercentage (95%CI)*	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)

	Seroconversiefact or (95%CI)**	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=60	N=30	N=197
HI	Seroprotectieperc centage (95%CI)°	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Seroconversieper centage (95%CI)°	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Seroconversiefact or (95%CI)°°	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

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

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

° gemeten met HI-assay ≥ 40

°° geometrische gemiddelde verhoudingen van HI

De MN-resultaten voor de drie klinische onderzoeken in de tabel hierboven geven respectievelijk een seroprotectiepercentage en seroconversiepercentage tegen A/turkije/Turkije/05 van 10% (2-27) tot 39% (32-46) en 10% (2-27) tot 36% (29-43) aan. De MN-resultaten gaven een GMR tegen A/turkije/Turkije/05 van 1,59 tot 2,95 aan.

b) Stimulatie van het immunologisch geheugen met een booster op lange termijn

Eén vaccinatie met Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) leidde tot een sterke en snelle serologische respons bij patiënten die 6-8 jaar eerder twee doses van een andere H5N-surrogaatvaccin met dezelfde formule als Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics maar met de H5N3-stam hadden gekregen.

c) Onderzoek bij verschillende vaccinatieschema's:

In een klinisch onderzoek dat 4 verschillende vaccinatieschema's evalueerde bij 240 patiënten tussen 18 en 60 jaar en die de tweede dosis na 1, 2, 3 of 6 weken na de eerste Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics -dosis kregen toegediend, werd 3 weken na de 2^e vaccinatie aan de SRH CHMP-criteria voldaan in alle vaccinschemagroepen. De omvang van de immuunrespons was lager in de groep die de 2^e dosis 1 week later kreeg en hoger bij de groepen die schema's hadden met langere intervallen.

• **Beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten**

Er werd een klinisch onderzoek (studie V87P6) uitgevoerd met een H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans bij 471 kinderen van 6 maanden tot 17 jaar oud. Er werden twee doses Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics toegediend met een interval van drie weken en een derde dosis 12 maanden na de eerste dosis. 3 weken na de 2^e vaccinatie (dag 43) hadden alle leeftijdsgroepen (6-35 maanden, 3-8 jaar en 9-17 jaar) hoge antistoffenniveaus tegen (A/Vietnam/1194/2004) in een evaluatie met SRH- en HI-assays, zoals in de tabel hieronder is weergegeven*. In dit onderzoek werden geen ernstige bijwerkingen van het vaccin vastgesteld.

		Peuters (6-<36 maand)	Kinderen (3-<9 jaar)	Adolescenten (9-<18 jaar)
		N=134	N=91	N=89
HI	% SP (95% CI) dag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	GMR dag 43 tot dag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
	% SC (95% CI) dag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)

		N=133	N=91	N=90
SRH	% SP (95% CI) dag 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	GMR (95% CI) dag 43 tot dag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)
	% SC (95% CI) dag 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)

* Aangezien er geen CHMP-immunogeniciteitscriteria zijn voor kinderen, zijn de CHMP-immunogeniciteitscriteria die voor de evaluatie van vaccins tegen seizoensgriep bij volwassenen worden gebruikt, toegepast op de serologische gegevens die zijn verzameld na de vaccinatie van kinderen.

De MN-resultaten tegen A/Vietnam/1194/2004 geven een seroprotectie van 99% aan (95% CI: 94-100), een seroconversie van 97% (95% CI: 91-99) tot 99% (95% CI: 96-100) en een GMR van 29 (95% CI: 25-35) tot 50 (95% CI: 44-58).

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (A/Vietnam/1194/2004) in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met betrekking tot actieve immunisatie tegen het H5N1-subtype van het influenza A-virus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Informatie uit niet-klinisch onderzoek

De doeltreffendheid tegen een challenge met een virus dat homoloog en een virus dat heteroloog is ten opzichte van de vaccinstammen werd in een testmodel met fretten geëvalueerd. Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, dat HA van A/Vietnam/1194/2004 bevat (homoloog t.o.v. de challenge-stam) en een Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics -achtig H5N1-vaccin, dat hemagglutinine van de A/turkije/Turkije/1/2005-achtige bevat (heteroloog t.o.v. de challenge-stam) werden getest. Een groep van 8 fretten kreeg één (dag 21) of twee (dag 0 en 21) doses van het vaccin met 3,75 of 7,5 microgram antigenen. De controledieren kregen alleen adjuvans toegediend. De dieren kregen een op dag 42 intranasaal een challenge toegediend met een dodelijke dosis van het A/Vietnam/1203/04-virus. De dieren werden 16-17 dagen na de challenge gecontroleerd om de voortgang van de ziekte uitgebreid te kunnen beoordelen, inclusief het moment waarop symptomen ontstaan, mortaliteit of herstel.

Alle (100%) dieren die 2 doses Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics kregen, waren beschermd, en 94% van de dieren die één dosis Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics kregen, waren beschermd. 87% van de dieren die een virus dat heteroloog aan de vaccinstam kregen toegediend, waren beschermd na 3 doses van het vaccin en één dosis van het heterologe vaccin beschermde 56% van de dieren. Alle controledieren stierven binnen de 7 dagen nadat de challenge was toegediend. Vaccinatie beschermde de dieren tegen een dodelijke challenge met een virus dat homoloog en een virus dat heteroloog was ten opzichte van het vaccin.

In een vergelijkbare challenge werd de intranasale challenge uitgesteld tot ongeveer 4 maanden nadat de tweede dosis van het vaccin dat 3,75 of 7,5 microgram antigenen bevatte, was toegediend. In deze studie was 100% van de dieren beschermd tegen de homologe challenge en 81% tegen de heterologe challenge. Vaccinatie beschermde de dieren tegen een dodelijke challenge, zelfs wanneer de HI-antistoffentiters laag en niet waarneembaar waren.

De doeltreffendheid tegen een challenge met het heterologe virus A/Indonesië/5/05 werd ook getest. Groepen van 6 fretten kreeg één (dag 21) dosis van het vaccin met 3,75 microgram antigenen of twee doses (dag 0 en 21) van het vaccin met 1,0 of 3,75 microgram antigenen (A/Vietnam/1194/2004). Een

dodelijke challenge werd intratracheaal toegediend op dag 49. Twee doses van het vaccin beschermden 92% van de dieren en één dosis beschermde 50% van de dieren tegen het virus A/Indonesië/5/05. In vergelijking met de controlegroep die alleen een adjuvans kreeg toegediend, trad minder longschade op bij de gevaccineerde groepen. Ook de virale verspreiding en virale titers in de longen waren lager. Dit suggereert dat vaccinatie mogelijk het risico op overdracht van het virus verlaagt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens, verkregen met Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics en met het seizoensgriepvaccin dat MF59C.1-adjuvans bevat, duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale tolerantie, vruchtbaarheid van de vrouw en reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit (tot aan het einde van de borstvoedingsperiode).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride,
Kaliumchloride,
Kaliumdiwaterstoffosfaat,
Dinatriumfosfaat-dihydraat,
Magnesiumchloride-hexahydraat,
Calciumchloride-dihydraat,
Natriumcitraat,
Citroenzuur,
Water voor injecties.

Zie voor het adjuvans rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml in voorgevulde spuit (type I-glas) met zuiger-stop (broombutylrubber).

Verpakkingen van 1 of 10 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Onderwerp de suspensie aan een visuele inspectie voordat u ze toedient. Wanneer er deeltjes in het vaccin zitten of het vaccin er abnormaal uitziet, moet het worden verwijderd.

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

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

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

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

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

EU/1/10/657/001-002

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

29 November 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

.....

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME
BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE
VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

A. FABRIKANTEN VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van het biologisch werkzame bestanddeel

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1 – 53100 Siena
Italië

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Italië

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Italië

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**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in Module 1.8.1. van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het middel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan en zoals overeengekomen in versie 3 van het Risk Management Plan (RMP), opgenomen in Module 1.8.2. van de aanvraag voor de handelsvergunning en in enige daaropvolgende, door de CHMP goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van de CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- Wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt
- Op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau

PSURs

Indiening van PSURs wanneer Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics wordt gebruikt tijdens een influenzapandemie: Tijdens een pandemische situatie volstaat de frequentie van het voorleggen van Periodic Safety Update Reports (PSURs) gespecificeerd in Artikel 24 van Verordening (EG) nr. 726/2004 niet voor het opvolgen van de veiligheid van een pandemisch vaccin waarvoor hoge blootstellingsgehalten worden verwacht binnen een korte tijdsperiode. Een dergelijke situatie vereist een snelle aangifte van veiligheidsinformatie die de grootste implicatie kan hebben voor de baten/risicoverhouding bij een pandemie. Een snelle analyse van aanvullende veiligheidsinformatie, met het oog op de mate van blootstelling, is cruciaal voor regelgevende beslissingen en bescherming van de bevolking die zal worden gevaccineerd. Daarnaast kunnen, tijdens een pandemie, de bronnen die nodig zijn voor een grondige evaluatie van Periodic Safety Update Reports in de opzet zoals gedefinieerd in Volume 9a van de Rules Governing Medicinal Product (voorschriften voor geneeskundige producten) in de Europese Unie mogelijk niet volstaan voor een snelle identificatie van een nieuw veiligheidsprobleem.

Bijgevolg zal, zodra de pandemie is aangekondigd en het pandemisch vaccin wordt gebruikt, de MAH Periodic Safety Update Reports voorleggen met een periodiciteit en opzet die worden gedefinieerd in de "Recommendations for the Core Risk Management Plan for Influenza Vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context" (EMA/49993/2008)" en eventuele latere herzieningen.

Officiële vrijgifte van batches: overeenkomstig artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG als aangepast zal de officiële partijvrijgifte worden uitgevoerd door een laboratorium van de Staat of een daartoe aangewezen laboratorium.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics -suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

Prepandemisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans).

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

Eén dosis van 0,5 ml bevat: **Werkzame bestanddelen:** Oppervlakteantigenen van influenzavirus (hemagglutinine en neuraminidase), in eieren gekweekt, van de volgende stam:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-achtige stam (NIBRG-14) 7,5 microgram hemagglutinine

Adjuvans: MF59C.1-olie die bestaat uit squaleen, polysorbaat 80 en sorbitaantrioleaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride

Kaliumchloride

Kaliumdiwaterstoffosfaat

Dinatriumfosfaat-dihydraat

Magnesiumchloride-hexahydraat

Calciumchloride-dihydraat

Natriumcitraat

Citroenzuur

Water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie.

1 x voorgevulde spuit met enkele dosis van 0,5 ml

10 x voorgevulde spuiten met enkele dosis van 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Moet intramusculair worden toegediend in de musculus deltoideus.

Waarschuwing: Niet intravasculair of intradermaal injecteren.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

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

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)

Afvoeren in overeenstemming met de plaatselijke vereisten.

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

Novartis Vaccines & Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Siena, Italië.

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/657/001 - 1 voorgevulde spuit
EU/1/10/657/002 - 10 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Partij:

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 TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

LABEL VOOR SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics -injectie
H5N1-influenzavaccin
Intramusculair gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voorzichtig schudden voor gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast
Novartis V&D S.r.l. – Italië

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics -suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

Prepandemisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u veel 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 of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics is een vaccin voor volwassenen (van 18 tot 60 jaar oud) en ouderen (ouder dan 60 jaar). Het is bedoeld om te worden toegediend vóór of tijdens de volgende influenza (griep)-pandemie om griep die door het H5N1-type van het virus wordt veroorzaakt, te voorkomen.

Pandemische griep is een griep-type dat om de zoveel decennia voorkomt en dat zich snel over de hele wereld verspreidt. De symptomen van pandemische griep zijn vergelijkbaar met de symptomen van een gewone griep, maar kunnen ernstiger zijn.

Wanneer iemand het vaccin krijgt, produceert het immuunsysteem (het natuurlijke verdedigingssysteem van het lichaam) een eigen bescherming (antilichamen) tegen de ziekte. Geen enkel bestanddeel van het vaccin kan griep veroorzaken.

Zoals bij alle vaccins, beschermt Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics mogelijk niet alle personen die ermee worden gevaccineerd volledig.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?:

- Als u in het verleden een plotselinge levensbedreigende allergische reactie op een bestanddeel van Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics hebt gehad (u vindt een lijst van deze bestanddelen aan het einde van de bijsluiter) of op een van de volgende stoffen waarvan het vaccin sporen kan bevatten: eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, kanamycine en neomycinesulfaat (antibiotica) of cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB). De tekenen van een allergische reactie kunnen jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van het gelaat of de tong zijn. Het kan in een pandemische situatie echter toch juist zijn voor u om het vaccin te krijgen, op voorwaarde dat er bij een allergische reactie direct medische behandeling beschikbaar is.

Overleg met uw arts of verpleegkundige voordat u dit vaccin krijgt toegediend als u niet zeker weet of u in het verleden een allergische reactie hebt gehad.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Als u al een allergische reactie hebt gehad, die verschilt van een plotselinge levensbedreigende allergische reactie, op een bestanddeel in het vaccin, op eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, kanamycine en neomycinesulfaat (antibiotica) of cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB) (zie rubriek 6. Aanvullende informatie).
- Als u een ernstige infectie met hoge koorts (hoger dan 38°C) hebt. Als dit op u van toepassing is, dan wordt uw vaccinatie gewoonlijk uitgesteld tot u zich beter voelt. Een lichte infectie zoals een verkoudheid zou geen probleem mogen opleveren, maar uw arts of verpleegkundige moet u adviseren of u nog met Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics mag worden gevaccineerd;
- Als u een bloedtest gaat ondergaan die controleert op tekenen van een infectie met bepaalde virussen. In de eerste weken na de vaccinatie met Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics kunnen de resultaten van deze tests mogelijk onjuist zijn. Vertel de arts die deze tests aanvraagt dat u onlangs met Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics bent gevaccineerd.
- Bij een verzwakt immuunsysteem mag Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics worden toegediend, maar veroorzaakt het vaccin mogelijk geen beschermende immuunrespons.

Als een van deze situaties voor u geldt, VERTEL HET DAN UW ARTS OF VERPLEEGKUNDIGE, omdat vaccinatie in zo'n geval mogelijk wordt afgeraden of moet worden uitgesteld.

Breng uw arts of verpleegkundige op de hoogte als u een bloedingsprobleem hebt of gemakkelijk blauwe plekken krijgt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast X nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Gegevens bij volwassenen hebben aangetoond dat Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics op hetzelfde moment mag worden toegediend als seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans. De vaccinatie moet dan in verschillende ledematen worden uitgevoerd. In zulke gevallen, moet u er rekening mee houden dat de bijwerkingen sterker kunnen zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn beperkte gegevens verzameld bij vrouwen die zwanger werden in de loop van de klinische onderzoeken met Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Uw arts moet de voor- en nadelen van toediening van het vaccin afwegen als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

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 vermogen machines te bedienen.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) en minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis van 0,5 ml. Dit betekent dat het eigenlijk natrium- en kaliumvrij is.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Uw arts of verpleegkundige dient het vaccin toe in overeenstemming met de officiële aanbevelingen. Het vaccin wordt in de spieren van de bovenarm (musculus deltoideus) ingespoten. Het vaccin mag nooit in een ader worden ingespoten.

Volwassenen en ouderen (18 jaar en ouder):

Eén dosis van 0,5 ml wordt toegediend. Na een tussenperiode van ten minste 3 weken moet een tweede dosis van 0,5 ml worden gegeven.

Er is beperkte ervaring bij ouderen die ouder dan 70 jaar zijn.

Gebruik bij kinderen

Er is beperkte ervaring bij kinderen tussen 6 maanden en 17 jaar oud.

Onderwerp de suspensie aan een visuele inspectie voordat u ze toedient. Wanneer er deeltjes in het vaccin zitten of het vaccin er abnormaal uitziet, moet het worden verwijderd.

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

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

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Allergische reacties kunnen optreden na vaccinatie, in zeldzame gevallen kunnen deze leiden tot shock. Artsen zijn zich bewust van deze mogelijkheid en kunnen in zulke gevallen een spoedbehandeling geven.

Bij klinische onderzoeken met het vaccin waren de meeste bijwerkingen mild van aard en van korte duur. De bijwerkingen zijn in het algemeen vergelijkbaar met de bijwerkingen van het seizoensgriepvaccin.

De frequentie van de mogelijke bijwerkingen hieronder wordt gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie:

zeer vaak (treedt op bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

vaak (treedt op bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

soms (treedt op bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers)

zelden (treedt op bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)

zeer zelden (treedt op bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

De bijwerkingen hieronder zijn opgetreden in klinische onderzoeken met Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics bij volwassenen, waaronder ook ouderen.

Zeer vaak:

Pijn, verharding van de huid op de plaats van de injectie, roodheid op de plaats van de injectie, zwelling van de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, pijnlijke spieren, hoofdpijn, zweten, vermoeidheid.

Vaak:

Blauwe plekken op de huid bij de injectieplaats, koorts en misselijkheid, een algemeen onbehaaglijk gevoel en rillingen.

Soms:

Grieperige symptomen.

Zelden:

Convulsies, oogzwelling en overgevoeligheidsreactie.

Deze bijwerkingen verdwijnen doorgaans zonder behandeling binnen 1-2 dagen. RAADPLEEG UW ARTS als de verschijnselen aanhouden.

Bijwerkingen in klinische onderzoeken bij kinderen (van 6 maanden tot 17 jaar)

Er is een klinisch onderzoek bij kinderen uitgevoerd met hetzelfde vaccin. De algemene bijwerkingen die heel vaak gerapporteerd werden in de leeftijdsgroep tussen 6 en 35 maanden waren roodheid van de injectieplaats, spierpijn, prikkelbaarheid en ongewoon huilen. Heel vaak gerapporteerde reacties in de leeftijdsgroep tussen 36 maanden en 17 jaar waren pijn, hoofdpijn en vermoeidheid.

Andere zeldzame bijwerkingen die zijn geobserveerd na routinegebruik:

De bijwerkingen hieronder zijn opgetreden in de dagen of weken na de vaccinatie met het Focetria H1N1v-vaccin.

Gegeneraliseerde huidreacties waaronder jeuk, urticaria (netelroos), uitslag of zwelling van de huid en slijmvlieszen.

Verstoringen van het maag- en darmstelsel, zoals misselijkheid, braken, abdominale pijn en diarree.

Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, flauwvallen.

Neurologische aandoeningen zoals ernstige stekende of kloppende pijn langs één of meerdere zenuwbanen, tintelingen, aanvallen en neuritis (ontsteking van zenuwen).

Gezwellen lymfeklieren, hartkloppingen, zwakte, pijn in de ledematen en hoesten.

Allergische reacties met mogelijke kortademigheid, piepende ademhaling, zwelling van de keel of die leiden tot een gevaarlijke daling van de bloeddruk die in een shock kan resulteren als ze niet wordt behandeld. Artsen weten dat dit kan gebeuren en kunnen in zulke gevallen een spoedbehandeling geven.

Gegevens bij kinderen en adolescenten suggereren een lichte vermindering van de bijwerkingen na de tweede dosis van het vaccin en geen verhoging van de kans op koorts.

De bijwerkingen hieronder zijn daarnaast nog opgetreden in de dagen of weken na de vaccinatie met vaccins die elk jaar routinematig worden gegeven om griep te vermijden. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Weinig bloedplaatjes in het bloed, waardoor bloedingen of blauwe plekken kunnen ontstaan.

Vasculitis (ontsteking van de bloedvaten die huiduitslag, gewrichtspijn en nierstoornissen kan veroorzaken) en exudatief erythema multiforme (een soort allergische huidreactie die optreedt als reactie op geneesmiddelen, infecties of ziekte).

Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis (ontsteking van het centrale zenuwstelsel) en een soort verlamming die guillain-barrésyndroom wordt genoemd.

Vertel uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als een van deze bijwerkingen optreedt.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

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

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking 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 niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn:
Oppervlakteantigenen van influenzavirus (hemagglutinine en neuraminidase)* van de volgende stam:
A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-achtige stam (NIBRG-14) 7,5 microgram** per dosis van 0,5 ml
* in eieren gekweekt
** uitgedrukt in microgram hemagglutinine.
- Adjuvans MF59C.1:
Het vaccin bevat 9,75 mg squaleen, 1,175 mg polysorbaat 80 en 1,175 mg sorbitaantrioleaat per 0,5 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
natriumchloride, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumfosfaat-dihydraat, magnesiumchloride-hexahydraat, calciumchloride-dihydraat, natriumcitraat, citroenzuur en water voor injecties.

Hoe ziet Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics is een suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

De suspensie is een melkwitte vloeistof.

Het wordt geleverd: in een gebruiksklare voorgevulde spuit met een enkele dosis van 0,5 ml voor injectie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Via Fiorentina, 1
Siena, Italië.

Fabrikant

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria - 53018 Rosia
Sovicille (SI), Italië.

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd