

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pumarix, suspensie en emulsie voor injectie
Pandemisch Influenzavaccin (H5N1)v (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

A/Indonesië/05/2005 (H5N1-) achtige stam met gebruik van (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgram**

* gekweekt in eieren

** hemagglutinine

Dit vaccin voldoet aan de WHO aanbevelingen en EU besluiten betreffende pandemieën.

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

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

Hulpstof met bekend effect: het vaccin bevat 5 microgram thiomersal.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie en emulsie voor injectie.

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

De emulsie is een witachtige, homogene vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van influenza in een officieel afgekondigde pandemie (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen van 18 jaar en ouder:

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

Een tweede dosis van 0,5 ml moet na een tussenperiode van minimaal drie weken worden gegeven.

Personen eerder gevaccineerd met een of twee doses van een AS03-bevattend vaccin dat HA afkomstig van een andere stam van hetzelfde subtype bevat.

Volwassenen van 18 jaar en ouder: 1 dosis van 0,5 ml op een gekozen datum

Pediatrische patiënten

Er zijn zeer beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens bekend over de toediening van een AS03-geadjuveerd vaccin dat 3,75 µg HA van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bevat volgens een ander proces geproduceerd en over de toediening van een halve dosis van hetzelfde vaccin (te weten 1,875 µg HA en de halve hoeveelheid AS03 adjuvans) op dag 0 en 21 dagen bij kinderen van 3 tot 9 jaar (zie rubriek 4.8 en 5.1).

De veiligheid en werkzaamheid van Pumarix bij kinderen jonger dan 3 jaar en bij kinderen en adolescenten van 10-17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Voor verdere informatie, zie rubriek 5.1.

Het wordt aanbevolen dat iedereen, die de eerste dosis Pumarix krijgt toegediend, het hele vaccinatieschema met Pumarix voltooit.

Wijze van toediening

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

Voor instructies over het mengen van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Eerder opgetreden (levensbedreigende) anafylactische reactie op één van de bestanddelen of sporenresiduen (ei en kippen-eiwitten, ovalbumine, formaldehyde en natriumdeoxycholaat) van dit vaccin. Echter, in een pandemische situatie kan het gewenst zijn om het vaccin te geven. In dat geval moeten reanimatiefaciliteiten direct voorhanden zijn voor het geval dat dit nodig is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dit vaccin aan personen met een bekende overgevoeligheid (anders dan anafylactische reactie) voor het werkzame bestanddeel, één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, thiomersal of residuen (ei en kippen-eiwitten, ovalbumine, formaldehyde en natriumdeoxycholaat).

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

Wanneer de pandemische situatie het toelaat, moet immunisatie bij personen met hoge koorts en/of ernstige infectie worden uitgesteld.

Pumarix mag absoluut nooit intravasculair worden toegediend.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van Pumarix 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 bloedingsziekte die een contra-indicatie is voor intramusculaire toediening, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico op bloedingen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van AS03-geadjuveerde vaccins voor of na toediening van andere influenzavaccins bedoeld voor pre-pandemisch of pandemisch gebruik.

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

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

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verschillende neurologische klachten zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Pediatrische patiënten

Klinische gegevens, verkregen bij kinderen jonger dan 6 jaar die 2 doses van een ander Pandemisch influenzavaccin (H5N1 geproduceerd in Dresden, Duitsland) hebben gekregen, geven een verhoging aan van de frequentie van koorts (lichaamstemperatuur gemeten onder de oksel $\geq 38^{\circ}\text{C}$) na toediening van de 2^e dosis. Daarom wordt na vaccinatie monitoring van de lichaamstemperatuur aanbevolen, net als het nemen van maatregelen om de koorts te verlagen (zoals antipyretische medicatie, indien klinisch noodzakelijk) bij jonge kinderen (tot een leeftijd van ongeveer 6 jaar).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

De immunologische reactie kan afgenomen zijn indien de patiënt een immunosuppressieve behandeling ondergaat.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Pumarix tijdens de zwangerschap.

Een AS03 bevattend vaccin dat HA van H1N1v bevat is toegediend aan vrouwen in elk trimester van de zwangerschap. De informatie over de resultaten van naar schatting ruim 200.000 vrouwen die zijn gevaccineerd gedurende de zwangerschap is momenteel beperkt. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op nadelige resultaten gevonden bij ruim 100 zwangerschappen die in een prospectief klinisch onderzoek zijn vervolgd.

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

Gegevens van zwangere vrouwen die werden gevaccineerd met andere geïnactiveerde seizoensvaccins zonder adjuvans wijzen niet op misvormingen of op foetale of neonatale toxiciteit.

Het gebruik van Pumarix kan overwogen worden tijdens de zwangerschap als dit nodig geacht wordt. Daarbij moeten officiële richtlijnen in acht worden genomen.

Borstvoeding

Pumarix kan worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Klinische onderzoeken hebben de incidentie van bijwerkingen geëvalueerd bij circa 4.500 proefpersonen van 18 jaar en ouder, die Pumarix of een placebo kregen toegediend.

Bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot 64 jaar waren de meest gerapporteerde bijwerkingen na vaccinatie pijn op de injectieplaats (80,5%), spierpijn (37,2%), moeheid (25,2%), hoofdpijn (25,1%), gewrichtspijn (17,7%) en rillingen (11,1%).

Bij personen ouder dan 64 jaar waren de meest gerapporteerde bijwerkingen na vaccinatie pijn op de injectieplaats (58,0%), spierpijn (19,7%), vermoeidheid (13,5%), hoofdpijn (12,4%) en gewrichtspijn (10,3%).

Lijst van bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie:

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 ($< 1/10.000$)

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken met het mock-up vaccin zijn hieronder weergegeven (zie rubriek 5.1 voor meer informatie over mock-up vaccins).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: lymfadenopathie

Psychische stoornissen

Soms: insomnie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid, paresthesie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspneu

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, diarree

Soms: buikpijn, braken, dyspepsie, maagongemak

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: zweten

Soms: pruritus, rash

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Zeer vaak: gewrichtspijn, spierpijn

Soms: rugpijn, skeletspierstijfheid, nekpijn, spierspasmen, pijn in een ledemaat

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: pijn op de injectieplaats, vermoeidheid

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

Soms: injectieplaatsreacties (zoals blauwe plekken, induratie, pruritus, warm gevoel), asthenie, pijn op de borst, malaise

Er zijn geen post-marketing-surveillance gegevens beschikbaar voor Pumarix.

Uit post-marketing ervaringen met AS03-bevattende vaccins die 3,75 µg HA afkomstig van A/California/7/2009 (H1N1) bevat, werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd:

Immuunsysteemaandoeningen:

anafylaxie, allergische reacties

Zenuwstelselaandoeningen

koortsstuipen

Huid- en onderhuidaandoeningen:

angio-oedeem, gegeneraliseerde huidreacties, urticaria

Verder zijn uit post-marketing-surveillance van trivalente seizoensinfluenzavaccins ook de volgende bijwerkingen gemeld:

Zelden:

neuralgie, voorbijgaande trombocytopenie

Zeer zelden:

vasculitis met voorbijgaande betrokkenheid van de nieren

neurologische aandoeningen zoals encefalomyelitis, neuritis en Guillain-Barré syndroom

Pediatrische patiënten

In een klinisch onderzoek (D-H5N1-009) werd de reactogeniciteit beoordeeld bij kinderen van 3 tot 5 jaar en van 6 tot 9 jaar oud die twee volwassenendoses (0,5 ml) of twee halve volwassenendoses (0,25 ml) (met een tussenperiode van 21 dagen) kregen van een ander Pandemisch influenzavaccin (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 geproduceerd in Dresden, Duitsland).

De frequentie per dosis van lokale en gegeneraliseerde bijwerkingen waargenomen in de groepen kinderen die twee volwassenendoses (0,5 ml) kregen was hoger dan in de groepen kinderen die twee halve volwassenendoses (0,25 ml) kregen, behalve voor roodheid in de groep van 6-9 jaar.

De toediening van een tweede halve volwassen dosis of een volwassen dosis versterkte de reactogeniciteit niet, behalve in de percentages van de algemene symptomen die hoger waren na de tweede dosis, vooral de koortspercentages bij kinderen jonger dan 6 jaar.

De frequentie per dosis van de bijwerkingen was als volgt:

Bijwerkingen	3-5 jaar		6-9 jaar	
	Halve dosis	Hele dosis	Halve dosis	Hele dosis
Induratie	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Pijn	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Roodheid	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Zwelling	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Koorts (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Koorts (>39°C)				
-frequentie per dosis	2,0%	5,2%	0%	7,1%
-frequentie per persoon	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Zich suf voelen	7,9%	13,4%	NA	NA
Prikkelbaarheid	7,9%	18,6%	NA	NA
Verlies van eetlust	6,9%	16,5%	NA	NA
Rillerigheid	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

NA= niet beschikbaar

In andere klinische studies waar kinderen van 6 maanden tot 17 jaar een ander Pandemisch influenzavaccin (H5N1 A/Indonesië/05/2005 geproduceerd in Dresden, Duitsland) kregen, nam de frequentie van sommige bijwerkingen na de 2^e toediening toe (inclusief pijn op de injectieplaats, roodheid en koorts) bij kinderen jonger dan 6 jaar.

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: influenzavaccins, ATC-code J07BB02.

Farmacodynamische effecten

Deze rubriek beschrijft de klinische ervaring met het schema van twee doses van het mock-up vaccin.

Mock-up vaccins bevatten influenza-antigenen die afwijken van de antigenen in de momenteel in omloop zijnde influenzavirussen. Deze antigenen kunnen als 'nieuwe' antigenen worden beschouwd en simuleren een situatie waarin de doelpopulatie voor vaccinatie immunologisch naïef is. Gegevens die met dit mock-up vaccin worden verzameld, zullen dienen als ondersteuning voor een vaccinatiestrategie die waarschijnlijk zal worden gevolgd voor het pandemische vaccin: klinische immunogeniciteits-, veiligheids- en reactogeniciteitsgegevens die met deze mock-up vaccins worden verkregen zijn relevant voor de pandemische vaccins.

Immuunrespons op A/Indonesië/5/2005 (H5N1)

Volwassenen

Klinische onderzoeken beoordeelden de immunogeniciteit van AS03-bevattend vaccin dat 3,75 µg HA afkomstig van A/Indonesië/5/2005 (H5N1) bevat bij gezonde proefpersonen van 18 jaar en ouder volgens een 0, 21 dagen schema.

In een consistentieonderzoek (Q-PAN-H5N1-002) waren de anti-hemagglutinine (anti-HA) antilichaamresponsen 21 dagen en zes maanden na de tweede dosis als volgt:

anti-HA- antilichaam	Immuunrespons op A/Indonesia/5/2005			
	18-60 jaar		>60 jaar	
	dag 42 n=1.488	dag 180 n=353	dag 42 n=479	dag 180 n=104
Seroprotectie ¹	91%	62%	76.8%	63.5%
Seroconversie ²	91%	62%	76.4%	62.5%
Seroconversiefactor ³	51,4	7,4	17,2	7,8

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

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

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

Een viervoudige verhoging van de serumneutraliserende antilichamen tegen A/Indonesia/5/2005 werd 21 dagen na de tweede dosis bereikt bij 94,4% van personen van 18-60 jaar en bij 80,4% van de personen ouder dan 60 jaar. Op dag 42 had 100% van de personen van 18-60 jaar en 96,4% van de personen van 60 jaar en ouder een titer van minimaal 1:80.

In een ander klinisch onderzoek (Q-Pan-H5N1-001) waren de anti-hemagglutinine (anti-HA) antilichaamresponsen bij personen van 18-64 jaar als volgt:

anti-HA- antilichaam	Immuunrespons op A/Indonesia/5/2005		
	dag 21	dag 42	dag 180

	n=145	n=145	n=141
Seroprotectie ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Seroconversie ²	42,1%	97,2%	54,6%
Seroconversiefactor ³	4,5	92,9	5,6

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

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

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

Een viervoudige verhoging van de serum neutraliserende antilichamen tegen A/Indonesia/5/2005 werd bereikt bij 76,6% van de personen op dag 21, bij 97,9% op dag 42 en bij 91,5% op dag 180 en 100% van de personen had een titer van minimaal 1:80 op dagen 42 en 180.

Toediening van een AS03-bevattend vaccin dat 3,75 µg HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bevat geproduceerd volgens een ander proces

Pediatrische patiënten

In een klinisch onderzoek (D-Pan-H5N1-009, -023) kregen kinderen van 3 tot 5 jaar en van 6 tot 9 jaar twee doses van een volledige (0,5 ml) of een halve dosis (0,25 ml) van een AS03-bevattend vaccin dat 3,75 µg HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bevat op dag 0 en dag 21. Op dag 42 en zes maanden na de tweede dosis was de anti-HA-antilichaamrespons als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004							
	3 tot 5 jaar				6 tot 9 jaar			
	dag 42		dag 180		dag 42		dag 180	
	Halve dosis n=49	Volledige dosis n=44	Halve dosis n=50	Volledige dosis n=29	Halve dosis n=43	Volledige dosis n=43	Halve dosis n=44	Volledige dosis n=41
Seroprotectie ¹	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Seroconversie ²	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Seroconversie factor ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

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

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

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

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

Op dag 42 waren de neutraliserende antilichaam responsen als volgt:

Serum neutraliserende antilichamen	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004			
	21 dagen na de 2 ^e dosis			
	3 tot 5 jaar		6 tot 9 jaar	
	Halve dosis n=47	Volledige dosis n=42	Halve dosis n=42	Volledige dosis n=42
GMT ¹	1.044,4	4.578,3	1.155,1	3.032,5

Seroconversie ²	95,6%	97,4%	100%	100%
≥1:80 ³	100%	100%	100%	100%

¹ Geometrisch gemiddelde titer

² viervoudige verhoging in titer van serum neutraliserende antilichamen

³ % van personen die een serumneutraliserende antilichaamtiter van minimaal 1:80 bereiken

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pumarix in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met influenza-infectie veroorzaakt door een influenzastam aanwezig in het vaccin of gerelateerd aan een stam aanwezig in het vaccin (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Kruisreactiviteit uitgelokt door een AS03-bevattend vaccin dat 3,75 µg HA bevat van A/Indonesië/5/2005 (H5N1):

In het consistentieonderzoek (Q-Pan-H5N1-002) werd een viervoudige verhoging in serumneutraliserende antilichamen tegen A/Vietnam/1194/2004 bereikt op dag 42 bij 65,5% van de personen in de leeftijd van 18-60 jaar en bij 24,1% van de personen van 60 jaar en ouder. Een titer van 1:80 werd bereikt bij 84,2% van de personen van 18-60 jaar en bij 92,6% van de personen van 60 jaar en ouder.

In een ander klinisch onderzoek (Q-Pan-H5N1-001) waren anti-HA responsen tegen A/Vietnam/1194/2004 na toediening van een AS03-geadjuveerd vaccin dat 3,75 µg antigeen afkomstig van A/Indonesië/5/2005 bevat, als volgt:

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

¹seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) titer ≥ 1:40

²seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren voor vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van ≥ 1:40 of seropositief waren voor vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben

³seroconversiefactor (d.w.z. verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en voor vaccinatie)

Een viervoudige verhoging in serumneutraliserende antilichamen tegen A/Vietnam/1194/2004 werd bereikt bij 44,7% van de personen op dag 21, bij 53,2% op dag 42 en bij 38,3% op dag 180. Een titer van 1:80 werd bereikt bij 95,7% van de personen op dag 21 en 42 en bij 85,1% op dag 180.

Een dosis van het AS03-bevattend vaccin dat 3,75 µg HA van A/Indonesië/5/2005 bevat, geproduceerd volgens een ander proces toegediend na een of twee doses van een AS03-geadjuveerd vaccin dat 3,75 µg HA bevat van A/Vietnam/1194/2004 geproduceerd volgens een ander proces

In een klinisch onderzoek (D-PAN-H5N1-012) ontvingen personen van 18-60 jaar een dosis van een AS03-geadjuveerd vaccin dat 3,75 µg HA bevat van A/Vietnam/1194/2004 of Indonesië/5/2005 zes maanden nadat ze geprimed waren met een of twee doses van AS03 dat 3,75 µg HA bevat van A/Vietnam/1194/2004 op dag 0 of respectievelijk op dag 0 en 21. De anti-HA responsen waren als volgt:

anti-HA antilichaam	tegen A/Vietnam 21 dagen na booster met A/Vietnam n=46		Tegen A/Indonesië 21 dagen na booster met A/Indonesië n=49	
	Na priming met een dosis	Na priming met twee doses	Na priming met een dosis	Na priming met twee doses
Seroprotectie ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Booster seroconversie ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Booster factor ³	29,2	11,5	55,3	45,6

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

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

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

Na 6 maanden was de seroprotectie tegen A/Indonesië $\geq 80\%$ na een dosis van AS03-geadjuveerd vaccin dat 3,75 µg HA bevat van A/Vietnam/1194/2004 en 90% na een dosis van AS03-geadjuveerd vaccin dat 3,75 µg HA bevat van A/Indonesië/5/2005/H5N1 ongeacht of geprimeerd is met een of twee vaccins. Alle personen bereikten een neutraliserende antilichaamtiter van minimaal 1:80, tegen elk van de twee stammen ongeacht het HA type in het vaccin en het aanvankelijke aantal doses.

In een ander klinisch onderzoek ontvingen de 39 personen van 18-60 jaar oud een dosis van AS03-geadjuveerd vaccin dat 3,75 µg HA bevat van A/Indonesië/5/2005 14 maanden nadat twee doses van het AS03-geadjuveerde vaccin dat 3,75 µg HA bevat van A/Vietnam/1194/2004 toegediend waren op dag 0 en dag 21. De seroprotectie tegen A/Indonesië 21 dagen na boostervaccinatie was 92% en 69,2% op dag 180.

Een dosis van het AS03-geadjuveerde vaccin dat 3,75 µg HA bevat van A/Turkije/Turkije/1/2005 toegediend na twee doses van het AS03-geadjuveerde vaccin dat 3,75 µg HA bevat van A/Indonesië/5/2005

In een klinisch onderzoek (Q-Pan-H5N1-010) werd een boosterdosis van het AS03-geadjuveerde vaccin dat 3,75 µg HA bevat van A/Turkije/Turkije/1/2005 15 maanden na de primaire vaccinatie gegeven. Tien dagen na de boosterdosis was de seroprotectie tegen A/Turkije/Turkije/1/2005 en A/Indonesië/5/2005 99,2% en 42 dagen na de boosterdosis was de seroprotectie tegen beide stammen 98,4%.

Informatie uit niet-klinisch onderzoek

De mogelijkheid om protectie te induceren tegen homologe en heterologe vaccinstammen was niet-klinisch bepaald met A/Indonesië/05/05 (H5N1) gebruikmakend van uitlokkingsmodellen met fretten.

- Uitlokking met een homologe pandemische H5N1-stam (A/Indonesië/5/05)

In dit beschermingsexperiment werden de fretten (6 fretten per groep) intramusculair geïmmuniseerd met vaccinkandidaten die drie verschillende doses van het H5N1-antigeen bevatten (7,5; 3,8 en 1,9 µg HA-antigeen) geadjuveerd met de standaarddosis of een halve dosis van AS03. Fretten geïmmuniseerd met alleen het adjuvans of het antigeen (7,5 µg microgram HA) zonder adjuvans werden in de controle groepen geïncubeerd. Fretten geïmmuniseerd met het H5N1 vaccin zonder adjuvans waren niet beschermd tegen overlijden en lieten dezelfde virale load in de longen en dezelfde hoeveelheid van virale shedding in de bovenste luchtwegen zien als de fretten geïmmuniseerd met alleen het adjuvans. In tegenstelling daarmee was de combinatie van een dosisaanpak van H5N1-antigeen met het AS03-adjuvans in staat om bescherming te bieden tegen mortaliteit en om de virale load in de longen en de

virale shedding te verminderen na intratracheale uitlokking met een homoloog wildtype H5N1-virus. Serologische testen indiceerden een directe correlatie tussen vaccins geïnduceerd HI en neutraliserende antilichaamtiteren in beschermde dieren vergeleken met antigeen en adjuvans controles.

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

In dit beschermingsexperiment werden de fretten (6 fretten per groep) intramusculair geïmmuniseerd met vaccinkandidaten die vier verschillende doses van H5N1-antigeen bevatten (3,75; 1,5; 0,6 en 0,24 µg HAantigeen) geadjuveerd met een halve dosis van AS03. Daarnaast werd een groep van zes fretten geïmmuniseerd met een vaccinkandidaat dat 3,75 µg H5N1 bevat plus een volle dosis AS03 en er werd een controlegroep fretten geïmmuniseerd met antigeen (3,75 µg microgram HA) zonder adjuvans. De resultaten van deze heterogene uitlokkingsonderzoeken indiceert in 80,7%-100% bescherming bij alle geadjuveerde kandidaatvaccins vergeleken met 43% bescherming bij de niet-geadjuveerde vaccins, wat duidt op een voordeel voor het AS03-adjuvans.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder ‘uitzonderlijke omstandigheden’.

Dit betekent dat vanwege wetenschappelijk redenen het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zonodig zal deze SPC worden aangepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens verkregen met Pumarix, duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale tolerantie, vruchtbaarheid van de vrouw, toxiciteit voor embryo/foetus en toxiciteit na de geboorte (tot het einde van de borstvoedingsperiode).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Injectieflacon met suspensie:

Thiomersal

Natriumchloride (NaCl)

Dinatriumwaterstoffosfaat (Na_2HPO_4)

Kaliumdiwaterstoffosfaat (KH_2PO_4)

Kaliumchloride (KCl)

Water voor injecties

Injectieflacon met emulsie:

Natriumchloride (NaCl)

Dinatriumwaterstoffosfaat (Na_2HPO_4)

Kaliumdiwaterstoffosfaat (KH_2PO_4)

Kaliumchloride (KCl)

Water voor injecties

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Na menging moet het vaccin binnen 24 uur worden gebruikt. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 30°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na mengen, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een verpakking bevat:

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Pumarix bestaat uit twee componenten:

Suspensie: multidose injectieflacon die het antigeen bevat.

Emulsie: multidose injectieflacon die het adjuvans bevat.

Voor toediening dienen beide componenten te worden gemengd.

Instructies voor menging en toediening van het vaccin:

1. Voordat beide componenten worden gemengd, dienen de emulsie (adjuvans) en suspensie (antigeen) gedurende minimaal 15 minuten op kamertemperatuur te worden gebracht. Er kan witte neerslag ontstaan in de injectieflacon met de suspensie; deze neerslag is onderdeel van het normale uiterlijk van de suspensie. De emulsie heeft een wit uiterlijk.
2. Iedere injectieflacon moet worden geschud en visueel worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan (zoals bijvoorbeeld rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
3. Het vaccin wordt gemengd door de inhoud van de injectieflacon met het adjuvans met een 5 ml spuit op te zuigen en toe te voegen aan de injectieflacon met het antigeen. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een 23-G naald. Echter, indien deze naaldgrootte niet beschikbaar is, kan ook een 21-G naald worden gebruikt. De injectieflacon die het adjuvans bevat, moet ondersteboven worden gehouden om ervoor te zorgen dat de gehele inhoud opgezogen kan worden.

4. Na toevoeging van het adjuvans aan het antigeen dient het mengsel goed te worden geschud. Het gemengde vaccin is een witachtige emulsie. Als iets anders wordt waargenomen, dient het vaccin te worden weggegooid.
5. Het totaalvolume in de Pumarix injectieflacon na menging is ten minste 5 ml. Het vaccin moet toegediend worden volgens de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.2).
6. De injectieflacon dient voor elke toediening goed te worden geschud en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan (zoals bijvoorbeeld rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
7. Elke dosis van het vaccin van 0,5 ml wordt met een 1 ml spuit voor injectie opgezogen en intramusculair toegediend. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een naald met een diameter van maximaal 23-G.
8. Na menging het vaccin binnen 24 uur gebruiken. Het gemengde vaccin kan worden bewaard in de koelkast (2°C tot 8°C) of bij kamertemperatuur (25°C – 30°C). Als het gemengde vaccin wordt bewaard in de koelkast, moet het eerst gedurende minimaal 15 minuten op kamertemperatuur worden gebracht voordat het wordt opgetrokken.

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

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

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

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

EU/1/10/664/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/03/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME
BESTANDDEEL EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK
VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET
GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

**A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzame bestanddeel

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

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

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Directive 2001/83/EC, dient de officiële vrijgifte van de batch te worden uitgevoerd door een laboratorium van de overheid of een daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

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 geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan en bepaald als specifieke verplichtingen.

Risk Management Plan (RMP)

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 zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in enige

daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van het 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 Europees Geneesmiddelenbureau.

PSURs

Buiten een pandemische situatie zullen de normale PSUR perioden en format aangehouden worden met een specifieke beoordeling van AESI en mogelijke bijwerkingen gerelateerd aan het adjuvans. Dit zijn gegevens van lopende onderzoeken of actueel gebruik (indien van toepassing) van de “mock-up stam” en veiligheidsgegevens relevant voor het adjuvanssysteem.

Tijdens een pandemische situatie (Fase 6 van het WHO Global Influenza Preparedness Plan) zal twee wekelijks een “gesimplificeerde PSUR” samen met een samenvatting van de distributie van het vaccin worden ingediend volgens de cRMP richtlijnen (doc.Ref.EMA/32706/2007 voor pandemieën)

Tijdens een pandemische situatie zal de frequentie van indiening van de bijgewerkte periodieke veiligheidsverslagen (PSURs), zoals gespecificeerd in Artikel 24 van Richtlijn (EC) nr. 726/2004 niet voldoende zijn voor het monitoren van de veiligheid van een pandemisch vaccin waaraan gedurende een korte periode grote aantallen mensen worden blootgesteld. Zo’n situatie vereist snel melden van veiligheidsinformatie die grote implicaties kan hebben voor de risk-benefit balans tijdens een pandemie. Directe analyse van cumulatieve veiligheidsinformatie, in relatie tot de aantallen die zijn blootgesteld, zal cruciaal zijn voor besluiten op het registratievlak en voor de bescherming van de populatie die gevaccineerd gaat worden. Bovendien kunnen, tijdens een pandemie, de resources die nodig zijn voor een diepte-evaluatie van de bijgewerkte periodieke veiligheidsverslagen in het formaat zoals beschreven in Volume 9a van de Rules Governing Medicinal Products in de Europese Unie niet voldoende zijn voor een snelle identificatie van een nieuw veiligheids-*issue*.

Dit heeft tot gevolg dat op het moment dat er een officiële pandemie is (Fase 6 van het WHO Global Influenza Preparedness Plan) en het pandemievaccin wordt gebruikt, de registratiehouder op een frequentere wijze vereenvoudigde bijgewerkte periodieke veiligheidsverslagen moet indienen in het formaat en met de frequentie zoals hieronder gedefinieerd:

Frequentie van indiening:

- De klok zal starten op de eerste maandag na versturing van de eerste batch van het vaccin.
- Het eerste “data-lock point” is 14 dagen later.
- Indiening van het rapport uiterlijk op dag 22 (dit betekent de volgende maandag).
- Rapportage iedere 14 dagen gedurende de eerste drie maanden van de pandemie.
- Deze tijdslijnen zullen elke drie maanden beoordeeld worden door de vergunninghouder en de (Co)rapporteur.

Wanneer met de CHMP is overeengekomen dat de S-PSUR niet langer nodig is zal een volledige PSUR over de periode sinds het “data-lock point” van de laatste routine PSUR worden ingediend binnen de tijdslijn die met de rapporteur is overeengekomen.

Format

Het rapport zal de volgende tabellen of verzameling van gegevens bevatten met de volgende overeengekomen template:

1. Fatale of levensbedreigende reacties- voor elke Preferred Term (PT), waaronder het aantal fatale rapporten
2. Bijwerkingen van speciale interesse (PTs)
3. Ernstige onverwachte reacties (PTs)
4. Alle voorvallen die voorkomen in de volgende leeftijdsgroepen: 6-23 maanden; 2-8 jaar; 8-17 jaar; 18-60 jaar. >60 jaar
5. Alle voorvallen bij zwangere vrouwen
6. Alle voorvallen gerapporteerd door patiënten die in de database zijn ingevoerd voor het data-lock point.
7. Een cumulatief overzicht van alle voorvallen, gerangschikt naar type melder (patiënt of behandelaar), ernst, of het verwacht of onverwacht is, en of het een spontane of gevraagde bijwerking betreft.

Bij de presentatie van de gegevens wordt rekening gehouden met:

- ernstige verwachte reacties worden door de vergunninghouder beoordeeld als onderdeel van hun signaal detectie procedures en zal alleen onderdeel van het rapport zijn wanneer een issue van zorg ontstaat.
- alle tabellen worden gebaseerd op het aantal voorvallen (gepresenteerd op PT niveau, gesorteerd bij System Organ Class (SOC) en niet op het aantal gevallen.
- tabel 1 tot 4 wordt gebaseerd op voorvallen gerapporteerd door gezondheidszorgwerkers
- in tabel 1 tot 5 worden nummers toegekend voor voorvallen ontvangen gedurende de rapportageperiode en cumulatief.
- alle tabellen worden gebaseerd op generieke en niet productspecifieke gegevens. Product specifieke gegevens kunnen worden geëvalueerd tijdens de signaal work-up
- een maat voor relatieve rapportagesnelheid van signalen voor elk gerapporteerde PT moet worden overlegd indien mogelijk (bijvoorbeeld proportionele rapportage snelheid (PRR), Informatie component (IC) of het empirische Bayesian Geometrisch gemiddelde (EBMG); dit is niet verplicht omdat niet alle vergunninghouders deze mogelijkheid hebben.
- line listings zijn niet nodig- deze kunnen worden overlegd in signaal evaluatie rapporten indien nodig

Een korte samenvatting moet ingediend worden met de PSUR waarin alle punten van zorg genoemd moeten worden, signaal work-up geprioriteerd (in geval van een voorvallen met verschillende signalen) en waarin geschikte tijdslijnen voor indiening van het volledige rapport overlegd moet worden. Alle signaal evaluatie rapporten moeten worden overlegd, waaronder degene die niet als signaal waren geïdentificeerd.

Een samenvatting van de distributie van het vaccin zal worden geïncludeerd en zal gegevens bevatten van het aantal doses vaccins dat is gedistribueerd in:

- i) EU-lidstaten voor de rapportageperiode per batchnummer
- ii) cumulatief per EU-lidstaat en
- iii) de rest van de wereld

- **VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- **SPECIFIEKE VOORWAARDEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en volgens artikel 14 (8) van Regulations (EC) NO 726/2004, dient de vergunninghouder, binnen de vastgestelde periode, aan de volgende voorwaarden te voldoen:

Omschrijving	deadline
Gedurende de pandemie zal de aanvrager toezicht houden op de veiligheid van het vaccin gedurende de zwangerschap met behulp van een zwangerschapsregister	Protocol van het register zal als onderdeel van het MRP worden ingediend gedurende de pandemie
Gedurende de pandemie zal de aanvrager een prospectief cohort onderzoek uitvoeren zoals weergegeven in het farmacovigilantie plan	Afhankelijk van implementatie van de eerste vaccinstam wanneer de pandemie plaats vindt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

VERPAKKING MET 1 SET VAN 50 INJECTIEFLACONS MET SUSPENSIE EN 2 SETS MET 25 INJECTIEFLACONS MET EMULSIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pumarix, suspensie en emulsie voor injectie
Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

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

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

gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen bevat equivalent aan:

A/Indonesië/05/2005 (H1N1-) achtige stam met gebruik van (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgram*

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

* hemagglutinine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

thiomersal
natriumchloride (NaCl)
dinatriumwaterstoffosfaat (Na_2HPO_4)
kaliumdiwaterstoffosfaat (KH_2PO_4)
kaliumchloride (KCl)
water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie en emulsie voor injectie

50 injectieflacons: suspensie (antigeen)

50 injectieflacons: emulsie (adjuvans)

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Suspensie en emulsie dienen voor toediening gemengd te worden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Verwijderen overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/10/664/001

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Suspensie voor emulsie voor injectie voor Pumarix
Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

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

Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen* bevat equivalent aan

3,75 microgram hemagglutinine/dosis

*Antigeen: A/Indonesië/05/2005 (H5N1) achtige stam met gebruik van (PR8-IBCDC-RG2)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: thiomersal, natriumchloride, dinatriumwaterstoffsosfaat, kaliumdiwaterstoffsosfaat
Kaliumchloride, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Antigeen: suspensie voor injectie

50 injectieflacons: suspensie

2,5 ml/injectieflacon

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.

Schudden voor gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

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

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE 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)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

GSK Biologicals, Rixensart - België

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

EU/1/10/664/001

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

SET VAN 25 INJECTIEFLACONS MET EMULSIE (ADJUVANS)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emulsie voor emulsie voor injectie voor Pumarix

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

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, dinatriumwaterstoffosfaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, kaliumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

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

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE 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)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

GSK Biologicals, Rixensart - België

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

EU/1/10/664/001

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET SUSPENSIE

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

Antigeen suspensie voor Pumarix
Pandemisch influenzavaccin
A/Indonesië/05/2005 (H5N1) achtige stam met gebruik van (PR8-IBCDC-RG2)
Intramusculair gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik mengen met adjuvans emulsie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:
Na menging: binnen 24 uur gebruiken en niet bewaren boven 30°C.
Datum en tijdstip van menging:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OVERIGE

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

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET EMULSIE

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

Adjuvansemulsie voor Pumarix
I.M.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik mengen met antigeen suspensie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 ml

6. OVERIGE

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

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Pumarix, suspensie en emulsie voor injectie

Pandemisch Influenzavaccin (H5N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven.
- 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.

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. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Pumarix en waarvoor wordt het gebruikt?

Pumarix is een vaccin voor volwassenen van 18 jaar en ouder om pandemische griep (influenza) te voorkomen.

Pandemische griep is een type influenza dat met tussenperioden van minder dan 10 jaar tot vele decennia voor kan komen. Het verspreidt zich gemakkelijk over de hele wereld. De symptomen van pandemische griep lijken op die van de gewone griep maar kunnen ernstiger zijn.

Hoe werkt Pumarix?

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

Zoals bij alle vaccins is het mogelijk dat niet alle gevaccineerden volledig beschermd worden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u extra voorzichtig zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

- Echter, in een pandemische situatie is het mogelijk dat u toch gevaccineerd wordt. Dit mag alleen als er direct medische behandeling in de buurt is in het geval u een allergische reactie krijgt

Als het bovenstaande het geval is mag u niet gevaccineerd worden.

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u een andere allergische reactie heeft gehad dan een plotselinge levensbedreigende allergische (overgevoeligheids) reactie op een van de bestanddelen van dit vaccin, of op thiomersal, eieren, kippeneiwit, ovalbumine, formaldehyde of natriumdeoxycholaat (zie rubriek 6)
- als u een ernstige infectie heeft met hoge koorts (boven 38°C). Als dit het geval is zal de vaccinatie over het algemeen worden uitgesteld totdat u zich weer beter voelt. Een lichte infectie zoals een verkoudheid hoeft geen probleem te zijn maar u arts zal u adviseren of u gevaccineerd kunt worden met Pumarix
- als u problemen heeft met uw immuunsysteem. In dit geval kan de respons op het vaccin slecht zijn
- als u een bloedonderzoek krijgt om te onderzoeken of u een infectie met bepaalde virussen heeft. De eerste paar weken na vaccinatie met Pumarix kunnen de resultaten van deze testen verstoord zijn. Vertel de arts die deze testen aanvraagt dat u onlangs Pumarix heeft gekregen.
- als u een bloedingsprobleem heeft of snel blauwe plekken krijgt

Wanneer één van bovenstaande gevallen op u van toepassing is, vertel dit aan uw arts of verpleegkundige, omdat vaccinatie mogelijk niet wordt aanbevolen of omdat vaccinatie uitgesteld moet worden.

Flauwvallen kan voorkomen na of zelfs voor toediening van een injectie met een naald. Wanneer u bij een eerdere injectie bent flauwgevallen, vertel dit dan aan uw arts of verpleegkundige.

Kinderen:

Als uw kind het vaccin krijgt, moet u zich ervan bewust zijn dat de bijwerkingen intenser kunnen zijn na de 2e toediening, vooral koorts (lichaamstemperatuur hoger dan 38°C). Daarom wordt aangeraden na iedere toediening de lichaamstemperatuur in de gaten te houden, en maatregelen te nemen om deze te verlagen (door het geven van paracetamol of andere geneesmiddelen die de koorts kunnen verlagen).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Pumarix nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel uw arts met name wanneer u behandelingen ondergaat die uw immuunsysteem aantasten (zoals corticosteroiden of chemotherapie voor kanker). Pumarix kan dan wel worden gegeven maar de respons op het vaccin kan slecht zijn.

Het is niet de bedoeling om Pumarix samen met andere vaccins te geven. Wanneer dit echter noodzakelijk is moet het andere vaccin in de andere arm worden gegeven. Bijwerkingen kunnen ernstiger zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden 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 bedienen van machines. Het is aan te bevelen eerst af te wachten hoe u op Pumarix reageert voordat u start met deze activiteiten

Pumarix bevat thiomersal

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

Pumarix bevat natrium en kalium

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

- Volwassenen van 18 jaar en ouder; u zult twee doses Pumarix krijgen. De tweede dosis zal na een periode van minimaal drie weken worden gegeven.

Wanneer u eerder al een vaccin hebt gekregen van een vergelijkbaar H5N1 AS03-bevattend vaccin

- Volwassenen van 18 jaar en ouder: u krijgt een hele dosis Pumarix

Gebruik bij kinderen

Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van een vaccin dat te vergelijken is met Pumarix (maar in een andere fabriek is geproduceerd) bij kinderen van 3-9 jaar die of twee volwassen doses of twee halve volwassenendoses met een tussenperiode van drie weken hebben ontvangen. Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik bij kinderen jonger dan drie jaar of kinderen van 10-17 jaar.

Uw arts of verpleegkundige zal Pumarix toedienen.

- Zij zullen de injectie in een spier toedienen
- Dit zal meestal in de bovenarm zijn

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

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties:

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

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

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

Vaak: komt voor bij maximaal 1 tot 10 gebruikers

- roodheid en zwelling op de plaats van injectie
- koorts
- zweten
- rillerigheid
- diarree, zich ziek voelen

Soms: komt voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers

- reactie waar de injectie is gegeven zoals een blauwe plek, een harde plek, jeuk, warmte
- gezwollen klieren in de nek
- duizeligheid
- algeheel gevoel van niet lekker zijn
- abnormale zwakheid
- ziek zijn, buikpijn, zuurindigestie
- slapeloosheid
- tinteling of gevoelloosheid in handen of voeten
- kortademigheid
- pijn op de borst
- jeuk, huiduitslag
- pijn in de rug of nek, spierstijfheid, spierspasmen, pijn in benen of handen

Extra bijwerkingen die bij kinderen kunnen voorkomen

Wanneer een dosis van 0,5 ml van een vergelijkbaar vaccin was gegeven aan kinderen van 3-9 jaar kwam koorts vaker voor dan wanneer de helft van de dosis (0,25 ml van vaccin) werd gegeven. Ook kwam koorts vaker voor bij kinderen van 6-9 jaar oud en bij kinderen van 3-5 jaar oud. Er was geen toename na de twee dosis, ongeacht of de kinderen de halve of de volledige volwassen dosis kregen, met uitzondering van enkele bijwerkingen die na de tweede dosis vaker voorkwamen, vooral het percentage koorts bij kinderen jonger dan 6 jaar.

In andere klinische studies waar kinderen van 6 maanden tot 17 jaar een soortgelijk vaccin met A/Indonesië/05/2005 kregen, nam de frequentie van sommige bijwerkingen na de 2^e toediening toe (inclusief pijn op de injectieplaats, roodheid en koorts) bij kinderen jonger dan 6 jaar. De bijwerkingen die hieronder staan vermeld zijn voorgekomen bij gebruik van H1N1 ASo3-bevattende vaccins. Deze kunnen ook voorkomen met Pumarix. Indien u een van deze bijwerkingen krijgt neem dan direct contact op met uw arts of verpleegkundige:

- allergische reacties die kunnen leiden tot een gevaarlijk lage bloeddruk. Als dit niet wordt beantwoord kan dat tot shock leiden. Uw arts weet dat dit kan gebeuren en heeft noodbehandeling binnen handbereik.
- toevallen
- ernstige stekende of kloppende pijn langs een of meerdere zenuwen
- gegeneraliseerde huidreacties waaronder urticaria (jeuk)

De bijwerkingen die hieronder staan vermeld kwamen voor in de dagen of weken na vaccinatie met vaccins die elk jaar routinematig worden gegeven om griep te voorkomen. Deze bijwerkingen zouden

ook bij Pumarix voor kunnen komen. Indien u een van deze bijwerkingen krijgt neem dan direct contact op met uw arts of verpleegkundige:

Zelden: komt voor bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers

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

Zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

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

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 zicht en bereik van kinderen houden.

Voordat het vaccin wordt gemengd:

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP: 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).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Nadat het vaccin is gemengd:

Na menging het vaccin binnen 24 uur gebruiken en bewaren beneden 30°C.

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 stoffen in dit middel zijn:**

Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen* bevat dat overeenkomt met:

A/H5N1 /Indonesië/5/2005 afgeleide stam met gebruik van (PR8-IBCDC-RG2),
3,75 microgram** per 0,5 ml dosis

* gekweekt op eieren

** uitgedrukt in microgram hemagglutinine

Dit vaccin voldoet aan de aanbevelingen van de WHO en beslissing van de EU rondom pandemieën.

- **Het adjuvans is:**
Het vaccin bevat een “adjuvans” (ASO3) om een betere reactie door het lichaam op te wekken. Dit adjuvans bevat squalen (10,69 milligram), DL- α -tocoferol (11,86 milligram) en polysorbaat 80 (4,86 milligram).
- **De andere stoffen in dit middel zijn:**
thiomersal, natriumchloride, dinatriumwaterstoffosfaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, kaliumchloride, water voor injecties.

Hoe ziet Pumarix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De suspensie is een doorzichtige tot melkwitte, opaalachtige suspensie, die enigszins kan neerslaan. De emulsie is een witachtige, homogene vloeistof.

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

Een verpakking Pumarix bevat:

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Magyarország

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

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11

recepia.sk@gsk.com

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in.

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke omstandigheden waren. Het was tijdens de registratie onmogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege wetenschappelijk redenen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dit nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

Pumarix bestaat uit twee componenten:

Suspensie: multidose injectieflacon, die het antigeen bevat.

Emulsie: multidose injectieflacon, die het adjuvans bevat.

Voor toediening dienen beide componenten te worden gemengd.

Instructies voor menging en toediening van het vaccin:

1. Voordat beide componenten worden gemengd, dienen de emulsie (adjuvans) en suspensie (antigeen) gedurende minimaal 15 minuten op kamertemperatuur te worden gebracht. Er kan witte neerslag ontstaan in de injectieflacon met de suspensie; deze neerslag is onderdeel van het normale uiterlijk van de suspensie. De emulsie heeft een wit uiterlijk.
2. Iedere injectieflacon moet worden geschud en visueel worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden

gedaan (zoals bijvoorbeeld rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.

3. Het vaccin wordt gemengd door de inhoud van de injectieflacon met het adjuvans met een 5 ml spuit op te zuigen en toe te voegen aan de injectieflacon met het antigeen. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een 23-G naald. Echter, indien deze naaldgrootte niet beschikbaar is, kan ook een 21-G naald worden gebruikt. De injectieflacon die het adjuvans bevat, moet ondersteboven worden gehouden om ervoor te zorgen dat de gehele inhoud opgezogen kan worden.
4. Na toevoeging van het adjuvans aan het antigeen dient het mengsel goed te worden geschud. Het gemengde vaccin is een witachtige emulsie. Als iets anders wordt waargenomen, dient het vaccin te worden weggegooid.
5. Het totaalvolume in de Pumarix injectieflacon na menging is ten minste 5 ml. Het vaccin moet toegediend worden volgens de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.2).
6. De injectieflacon dient voor elke toediening goed te worden geschud en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan (zoals bijvoorbeeld rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
7. Elke dosis van het vaccin van 0,5 ml wordt met een 1 ml spuit voor injectie opgezogen en intramusculair toegediend. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een naald met een diameter van maximaal 23-G.
8. Na menging het vaccin binnen 24 uur gebruiken. Het gemengde vaccin kan worden bewaard in de koelkast (2°C tot 8°C) of bij kamertemperatuur (25°C - 30°C). Als het gemengde vaccin wordt bewaard in de koelkast, moet het eerst gedurende minimaal 15 minuten op kamertemperatuur worden gebracht voordat het wordt opgetrokken.

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

ANNEX IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR HET AANBEVELEN VAN DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE HANDELSVERGUNNING

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van de PRAC over de PSUR voor Pumarix, zijn de wetenschappelijke conclusies van de PRAC als volgt:

Met betrekking tot het geïdentificeerde risico van koorts bij kinderen (jonger dan 6 jaar), is de PRAC het niet eens met de vergunninghouder dat de EU SmPC al afdoende informatie bevat met betrekking tot dit veiligheidsrisico. Aangezien het een geïdentificeerd risico is, dient een passende waarschuwing te worden opgenomen in rubriek 4.4. Ook rubriek 4.8 dient te worden gereviseerd om reactogeniciteitsdata van de drie pediatrische studies D-Pan H5N1-009, -013 en 032 weer te geven.

Daarom is de PRAC, gezien de beschikbare data over koorts bij kinderen, van mening dat aanpassingen in de productinformatie noodzakelijk zijn.

Het CHMP stemt in met de wetenschappelijke conclusies van de PRAC.

Redenen voor het aanbevelen van de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunning

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor Pumarix, is het CHMP van mening dat de balans tussen voordeel en risico van het geneesmiddel met als werkzame stof gezuiverde antigeenfracties van het gesplitste, geïnactiveerde virion A/Indonesië/05/2005 (H5N1)/PR8-IBCDC-RG2 positief is, onder voorbehoud van de voorgestelde wijzigingen in de product informatie.

Het CHMP beveelt aan dat de voorwaarden van de handelsvergunning moeten worden gewijzigd.