

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Celvapan suspensie voor injectie  
Pandemisch griepvaccin (H1N1) (volledig virion, afgeleid van Verocellen, geïnactiveerd)

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Griepvaccin bestaande uit volledig virion, geïnactiveerd met het antigeen van de pandemische stam\*:

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 microgram\*\*  
per dosis van 0,5 ml

\* gekweekt in Verocellen (continue cellijn van zoogdierlijke oorsprong)

\*\* uitgedrukt in microgram hemagglutinine

Dit vaccin voldoet aan de aanbeveling van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) en het besluit van de Europese Unie (EU) in geval van een pandemie.

Dit is een multidoseringscontainer. Voor het aantal doses per injectieflacon, zie rubriek 6.5.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Suspensie voor injectie.

Het vaccin is een vaalwitte, opaalachtige, doorschijnende suspensie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Profylaxe van griep in een officieel afgekondigde pandemische situatie (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Het pandemisch griepvaccin moet worden gebruikt volgens de officiële richtlijnen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dit pandemisch griepvaccin H1N1 is geregistreerd op basis van gegevens die verkregen zijn met een versie met het H5N1-antigeen, en verder aangevuld met gegevens die verkregen zijn met het vaccin met het H1N1-antigeen. De rubriek met klinische gegevens wordt aangepast conform de bijkomende gegevens die beschikbaar komen.

Er is momenteel geen klinische ervaring met Celvapan (H1N1) bij volwassenen, ouderen, kinderen en adolescenten. Bij de beslissing om Celvapan (H1N1) te gebruiken voor elke hieronder vermelde leeftijdsgroep moet rekening worden gehouden met de mate waarin de klinische gegevens met een versie van het vaccin met het H5N1-antigeen en de ziekteverschijnselen van de huidige griepandemie beschikbaar zijn.

De dosisaanbevelingen zijn gebaseerd op de veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens die beschikbaar zijn over de toediening van het vaccin met 7,5 µg HA afgeleid van A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) aan volwassenen, waaronder ouderen, op 0 en 21 dagen.

Zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1.

### Dosering

Volwassenen en ouderen

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

Na een interval van ten minste drie weken moet een tweede dosis van het vaccin worden gegeven.

Kinderen en adolescenten met een leeftijd van 6 maanden tot 17 jaar

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen of adolescenten. Mocht vaccinatie echter noodzakelijk zijn, dan wijst de ervaring met soortgelijk samengestelde vaccins erop dat een dosering conform de dosis voor volwassenen aangewezen kan zijn.

Voor de gebruikte dosering moet rekening worden gehouden met de mate waarin gegevens en ziekteverschijnselen van de huidige griep пандemie beschikbaar zijn.

Kinderen jonger dan 6 maanden

Momenteel wordt vaccinatie niet aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

Voor meer informatie, zie rubrieken 4.8 en 5.1.

Personen die een eerste dosis Celvapan krijgen, wordt aangeraden het vaccinatieschema met Celvapan te voltooien (zie rubriek 4.4).

### Wijze van toediening

Immunisatie moet bij voorkeur worden uitgevoerd via intramusculaire injectie in de deltaspijs of de anterolaterale dij, afhankelijk van de spiermassa.

## **4.3 Contra-indicaties**

Voorgeschiedenis van een anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op een van de bestanddelen of sporen van residuen (zoals formaldehyde, benzonase, sucrose) van dit vaccin. Als vaccinatie noodzakelijk geacht wordt, moeten in geval van nood onmiddellijk voorzieningen voor reanimatie beschikbaar zijn.

Zie rubriek 4.4 voor bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voorzichtigheid is geboden als dit vaccin wordt toegediend aan personen met een bekende overgevoeligheid (anders dan een anafylactische reactie) voor het (de) werkzame bestandde(e)l(en), een van de hulpstoffen of sporen van residuen zoals formaldehyde, benzonase of sucrose.

Net als geldt voor alle injecteerbare vaccins, moeten adequate medische behandeling en supervisie altijd direct beschikbaar zijn in geval van een zeldzame anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Als de pandemische situatie het toelaat, moet immunisatie worden uitgesteld bij patiënten met een ernstige, met koorts gepaard gaande ziekte of een acute infectie.

Celvapan mag in geen geval intravasculair worden toegediend.

Er zijn geen gegevens bekend over de werking van Celvapan bij subcutane toediening. Daarom moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de voordelen en mogelijke risico's afwegen van een toediening van het vaccin aan personen met trombocytopenie of een bloedingsstoornis waarbij een intramusculaire injectie is gecontra-indiceerd, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico op bloedingen.

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

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

Er zijn geen gegevens over de veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid om de verwisselbaarheid van Celvapan met andere pandemische H1N1-vaccins te ondersteunen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen gegevens over de gelijktijdige toediening van Celvapan met andere vaccins. Als gelijktijdige toediening met een ander vaccin echter overwogen wordt, moet immunisatie in verschillende ledematen worden uitgevoerd. Er moet worden opgemerkt dat in dat geval de bijwerkingen kunnen verergeren.

De immunologische respons kan verminderd zijn als de patiënt een immuunsuppressieve behandeling ondergaat.

Na vaccinatie tegen griep kunnen valspositieve resultaten in serologische tests verkregen worden met de ELISA-methode voor antistoffen tegen het humaan immuundeficiëntievirus-1 (HIV-1), het hepatitis C-virus en vooral HTLV-1. In dergelijke gevallen is de Western-Blotmethode negatief. Deze tijdelijke valspositieve resultaten kunnen te wijten zijn aan de IgM-productie als reactie op het vaccin.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Celvapan tijdens zwangerschap. Gegevens over zwangere vrouwen die gevaccineerd zijn met verschillende geïnactiveerde seizoenvaccins zonder adjuvans duiden niet op misvormingen of foetale of neonatale toxiciteit.

Uit experimenteel onderzoek met Celvapan bij dieren is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Indien noodzakelijk geacht, kan het gebruik van Celvapan tijdens zwangerschap worden overwogen. Hierbij moeten ook rekening gehouden worden met officiële aanbevelingen.

Celvapan mag worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

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

Enkele bijwerkingen in rubriek 4.8, "Bijwerkingen", kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Klinisch onderzoek

In klinische onderzoeken waarbij 606 personen (326 van 18 tot 59 jaar en 280 van 60 jaar en ouder) het modelvaccin met een H5N1-vaccinstam toegediend gekregen hebben (zie rubriek 5.1), zijn de volgende bijwerkingen door de onderzoeker beoordeeld als ten minste mogelijk gerelateerd aan het vaccin. De meeste bijwerkingen waren licht van aard, van korte duur en kwalitatief vergelijkbaar met de bijwerkingen die optreden bij griepvaccins. Vergeleken met de eerste dosis van het vaccin traden er na de tweede dosis minder bijwerkingen op. De vaakst voorkomende bijwerking was pijn op de injectieplaats, die doorgaans licht van aard was.

Bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek met het modelvaccin worden hieronder opgesomd (zie rubriek 5.1 voor meer informatie over modelvaccins).

De bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van de volgende frequentiegroepen.

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

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

Zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: nasofaryngitis

#### Bloed- en lymfstelselaandoeningen

Soms: lymfadenopathie

#### Psychische stoornissen

Soms: slapeloosheid, rusteloosheid

#### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid

Soms: slaperigheid, dysesthesie

#### Oogaandoeningen

Soms: conjunctivitis

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: vertigo

Soms: plots gehoorverlies

#### Bloedvataandoeningen

Soms: hypotensie

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: faryngolaryngale pijn

Soms: dyspneu, hoesten, rhinorree, verstopte neus

#### Maag-darmstelselaandoeningen

Soms: maag-darmklachten (zoals misselijkheid, braken, diarree en hoge buikpijn)

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: hyperhidrose

Soms: huiduitslag, jeuk, urticaria

#### Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: artralgie, myalgie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: pijn op de injectieplaats

Vaak: koorts, koude rillingen, vermoeidheid, gevoel van onwel zijn, verharding, erytheem, zwelling en bloeding op de injectieplaats

Soms: irritatie op de injectieplaats

#### Postmarketingsurveillance

Voor griepvaccins van cellulaire oorsprong zijn nog geen gegevens uit postmarketingsurveillance beschikbaar. Tijdens de postmarketingsurveillance van interpandemische trivalente vaccins (afgeleid van eieren) zijn de volgende ernstige bijwerkingen gemeld:

Soms:

Algemene huidreacties waaronder jeuk, urticaria en niet-specifieke huiduitslag.

Zelden:

Neuralgie, paresthesie, convulsies, voorbijgaande trombocytopenie.

Er zijn allergische reacties gemeld, die in zeldzame gevallen hebben geleid tot shock.

Zeer zelden:

Vasculitis met voorbijgaande nieraandoeningen.

Neurologische aandoeningen zoals encefalomyelitis, neuritis en het syndroom van Guillain-Barré.

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: griepvaccins. ATC-code: J07BB01.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”. Het Europese Geneesmiddelenbureau (EMA) zal regelmatig alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, beoordelen en zo nodig zal deze SPC worden aangepast.

In deze rubriek wordt de klinische ervaring met het modelvaccin met een H5N1-stam beschreven na toediening van twee doses.

Modelvaccins bevatten griepantigenen die verschillen van de antigenen in de momenteel circulerende griepvirussen. Deze antigenen kunnen worden beschouwd als nieuwe antigenen en simuleren een situatie waarin de doelpopulatie voor vaccinatie immunologisch naïef is. Gegevens verkregen met het modelvaccin ondersteunen een vaccinatiestrategie die waarschijnlijk wordt gebruikt voor het pandemisch vaccin: gegevens over klinische immunogeniciteit, veiligheid en reactogeniciteit verkregen met modelvaccins zijn relevant voor de pandemische vaccins.

#### Immuunrespons tegen A/Vietnam/1203/2004

De immunogeniciteit van het vaccin met 7,5 µg HA zonder adjuvans afgeleid van de stam A/Vietnam/1203/2004 is geëvalueerd in twee klinische onderzoeken bij volwassenen van 18 tot 59 jaar (n = 312) en bij volwassenen van 60 jaar en ouder (n = 272) volgens een vaccinatieschema op 0 en 21 dagen.

Na primaire vaccinatie waren de seroprotectiegraad, seroconversiegraad en seroconversiefactor voor anti-HA-antistoffen zoals gemeten door SRH (*single radial haemolysis*) bij volwassenen van 18 tot 59 jaar en bij volwassenen van 60 jaar en ouder als volgt:

| SRH-test               | 18-59 jaar   |              | 60 jaar en ouder |              |
|------------------------|--------------|--------------|------------------|--------------|
|                        | 21 dagen na  |              | 21 dagen na      |              |
|                        | eerste dosis | tweede dosis | eerste dosis     | tweede dosis |
| Seroprotectiegraad*    | 55,5%        | 65,4%        | 57,9%            | 67,7%        |
| Seroconversiegraad**   | 51,3%        | 62,1%        | 52,4%            | 62,4%        |
| Seroconversiefactor*** | 3,7          | 4,8          | 3,6              | 4,6          |

\* SRH-oppervlak  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>  
\*\* SRH-oppervlak  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> als referentiemonster negatief is of verhoging van 50% van SRH-oppervlak als referentiemonster  $> 4$  mm<sup>2</sup> is  
\*\*\* geometrisch gemiddelde verhoging

Na primaire vaccinatie waren het percentage personen met neutraliserende antistoftiters  $\geq 20$ , de seroconversiegraad en de seroconversiefactor zoals gemeten door een microneutralisatietest (MN) bij volwassenen van 18 tot 59 jaar en bij volwassenen van 60 jaar en ouder als volgt:

| Microneutralisatietest  | 18-59 jaar   |              | 60 jaar en ouder |              |
|-------------------------|--------------|--------------|------------------|--------------|
|                         | 21 dagen na  |              | 21 dagen na      |              |
|                         | eerste dosis | tweede dosis | eerste dosis     | tweede dosis |
| Seroneutralisatiegraad* | 49,4%        | 73,0%        | 54,4%            | 74,1%        |
| Seroconversiegraad**    | 39,1%        | 61,9%        | 14,3%            | 26,7%        |
| Seroconversiefactor***  | 3,4          | 4,7          | 2,1              | 2,8          |

\* MN-titer  $\geq 20$   
\*\*  $\geq$  viervoudige verhoging van MN-titer  
\*\*\* geometrisch gemiddelde verhoging

#### Kruisreactieve immuunrespons tegen verwante H5N1-stammen

In het fase 3-onderzoek bij volwassenen (n = 265) en ouderen (n = 270) was het percentage personen met kruisneutraliserende antistoffen zoals gemeten door MN (titer  $\geq 20$ ) na toediening van het vaccin met de stam A/Vietnam/1203/2004 als volgt:

| Getest tegen            | 18-59 jaar               |         | 60 jaar en ouder    |         |
|-------------------------|--------------------------|---------|---------------------|---------|
|                         | Dag 42 <sup>a</sup>      | Dag 180 | Dag 42 <sup>a</sup> | Dag 180 |
|                         | Stam A/Indonesië/05/2005 |         |                     |         |
| Seroneutralisatiegraad* | 35,1%                    | 14,4%   | 54,8%               | 28,0%   |

\* MN-titer  $\geq 20$   
<sup>a</sup> 21 dagen na de tweede dosis

In een dosisbepalend onderzoek bij volwassenen van 18 tot 45 jaar naar verschillende dosisniveaus van het vaccin met en zonder adjuvans van de stam A/Vietnam/1203/2004 waren het percentage personen met neutraliserende antistoftiters  $\geq 20$ , de seroconversiegraad en de seroconversiefactor voor kruisneutraliserende antistoffen zoals gemeten door MN bij personen die 7,5  $\mu$ g van het vaccin zonder adjuvans kregen toegediend (n = 42), als volgt:

| Getest tegen            | Stam A/Indonesië/05/2005 |         |
|-------------------------|--------------------------|---------|
|                         | Dag 42 <sup>a</sup>      | Dag 180 |
| Seroneutralisatiegraad* | 45,2%                    | 33,3%   |
| Seroconversiegraad**    | 31,0%                    | 21,4%   |
| Seroconversiefactor***  | 3,2                      | 2,5     |

\* MN-titer  $\geq 20$   
\*\*  $\geq$  viervoudige verhoging van MN-titer  
\*\*\* geometrisch gemiddelde verhoging  
<sup>a</sup> 21 dagen na de tweede dosis

## Persistentie van antistoffen en boostervaccinatie met homologe en heterologe vaccinstammen

De persistentie van antistoffen na vaccinatie met het vaccin met 7,5 µg HA zonder adjuvans afgeleid van de stam A/Vietnam/1203/2004 is geëvalueerd in twee klinische onderzoeken bij volwassenen van 18 tot 59 jaar (n = 285) en in één klinisch onderzoek bij volwassenen van 60 jaar en ouder (n = 258) tot maximaal 6 maanden na het begin van de primaire vaccinatie. De resultaten wijzen op een algemene afname van de hoeveelheid antistoffen na verloop van tijd. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over latere tijdstippen (12 en 24 maanden).

| Seroprotectiegraad*/<br>Seroneutralisatiegraad** | 18-59 jaar |         | 60 jaar en ouder |         |
|--|------------|---------|------------------|---------|
|  | SRH-test   | MN-test | SRH-test         | MN-test |
| Maand 6  | 28,1%      | 37,9%   | 26,7%            | 40,5%   |

\* SRH-oppervlak  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* MN-titer  $\geq 20$

Tot op heden is een boostervaccinatie met homologe en heterologe vaccinstammen toegediend in het fase 3-onderzoek 6 maanden na primaire vaccinatie met twee doses van het vaccin met de stam A/Vietnam/1203/2004. Voor de boostervaccinatie is onderzoek verricht naar twee dosisniveaus (3,75 µg en 7,5 µg) van zowel het vaccin met de stam A/Vietnam/1203/2004 als het vaccin met de stam A/Indonesië/05/2005.

In SRH-tests tegen de homologe vaccinstam (A/Vietnam/1203/2004) zijn 21 dagen na een boostervaccinatie met 7,5 µg van het vaccin met de stam A/Vietnam seroprotectieve titers waargenomen bij 65,5% van de personen van 18 tot 59 jaar en bij 59,4% van de personen van 60 jaar en ouder. Bij 69,0% van de personen van 18 tot 59 jaar en bij 40,6% van de personen van 60 jaar en ouder is 21 dagen na een boostervaccinatie met 7,5 µg van het vaccin met de stam A/Indonesië/05/2005 een kruisreactieve respons tegen de stam A/Vietnam waargenomen.

Antistofresponsen zoals gemeten door MN waren 21 dagen na de boostervaccinatie doorgaans iets hoger met het vaccin met de stam A/Indonesië/05/2005 dan met het vaccin met de stam A/Vietnam/1203/2004. De seroneutralisatiegraad (MN-titer  $\geq 20$ ) was 21 dagen na een boostervaccinatie met 7,5 µg van de vaccins met stammen A/Vietnam en A/Indonesië, waarbij zowel tegen de homologe als heterologe stammen werd getest, als volgt:

| Booster na 6 maanden                          | 18-59 jaar                                  |             | 60 jaar en ouder |             |
|---|---|-------------|------------------|-------------|
|   | Vaccinatie met 7,5 µg van de stam A/Vietnam |             |                  |             |
| Getest tegen                                  | A/Vietnam                                   | A/Indonesië | A/Vietnam        | A/Indonesië |
| Seroneutralisatiegraad*                       | 86,2%                                       | 65,5%       | 64,5%            | 54,8%       |
| Vaccinatie met 7,5 µg van de stam A/Indonesië |   |             |                  |             |
| Seroneutralisatiegraad*                       | 86,2%                                       | 93,1%       | 65,6%            | 71,9%       |

\* MN-titer  $\geq 1/20$

In een ander onderzoek kregen personen van 18 tot 45 jaar een boostervaccinatie met 7,5 µg van het vaccin met de heterologe stam A/Indonesië/05/2005 nadat zij 12 tot 15 maanden eerder een initiële priming van twee doseringen met verschillende dosisniveaus van het vaccin met en zonder adjuvans (stam A/Vietnam/1203/2004) toegediend hadden gekregen. Bij personen die voor de primaire vaccinatie 7,5 µg van het vaccin zonder adjuvans kregen (n = 12), was de seroprotectiegraad zoals gemeten door SRH 21 dagen na de boostervaccinatie 66,7% en 83,3%. Bij 100% en 91,7% van deze personen zijn neutraliserende antistoftiters  $\geq 20$  aangetroffen toen zij werden getest tegen respectievelijk de homologe stam A/Indonesië en de heterologe stam A/Vietnam.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over personen jonger dan 18 jaar.

## Gegevens uit niet-klinische onderzoeken

Baxter heeft een geïnactiveerd A/H1N1-kandidaatvaccin geproduceerd, bestaande uit volledig wild-typevirus op basis van de H1N1-griepvirusstam A/California/07/2009 op 100 L GMP-fermentatieschaal.

De immunogeniciteit van dit pandemisch A/H1N1-kandidaatvaccin, geproduceerd volgens het definitieve uitgebreide GMP-proces dat eerder voor H5N1-kandidaatvaccins vastgesteld is, is geëvalueerd in een dosisresponsonderzoek bij muizen. Groepen van tien vrouwelijke CD1-muizen zijn tweemaal, met een interval van drie weken, subcutaan geïmmuniseerd met een van zes doses pandemisch A/H1N1-kandidaatvaccin (variërend van 3,75 µg tot 0,0012 µg hemagglutinine). Het pandemisch A/H1N1-kandidaatvaccin bleek immunogeen te zijn bij muizen, waarbij de hemagglutinatie-inhibitietest (HI) gebruikt is en drie weken na de eerste immunisatie titers tot 160 en drie weken na de tweede dosis titers tot 5120 geïnduceerd zijn. Er was een duidelijke dosisrespons te zien, zelfs na een enkele immunisatie, en de anti-H1N1-antistoftiter was toegenomen bij meting na de tweede immunisatie die drie weken na de eerste immunisatie plaatsvond. De werkzame 50%-dosis (d.w.z. de dosis die een HIA-titer van ten minste 1/40 induceert bij de helft van de geïmmuniseerde muizen) bleek 300 ng te zijn voor een enkele immunisatie en 7 ng voor sera die drie weken na een tweede immunisatie afgenomen zijn.

De beschermende werkzaamheid van het modelvaccin met een H5N1-stam tegen morbiditeit en mortaliteit na infectie met dodelijke doses van het uiterst pathogene vogelgriepvirus H5N1 is niet-klinisch onderzocht in een challenge-testmodel met fretten. Er zijn twee onderzoeken verricht met het vaccin H5N1 A/Vietnam/1203/2004 of A/Indonesië/05/2005.

In één onderzoek zijn zestien fretten verdeeld in twee cohorten en op 0 en 21 dagen gevaccineerd met 7,5 µg van het vaccin A/Vietnam/1203/2004 of met een placebo. Alle fretten kregen op dag 35 als challenge intranasaal een hoge dosis van de uiterst dodelijke H5N1-virusstam A/Vietnam/1203/2004 en zijn daarna gedurende 14 dagen gevolgd. Bij de fretten die 7,5 µg van het vaccin A/Vietnam/1203/2004 toegediend hadden gekregen, is een hoge seroconversiegraad waargenomen. Het vaccin A/Vietnam/1203/2004 gaf bescherming tegen een homologe challenge. Dat bleek uit 100% overleving, minder gewichtsverlies, een minder duidelijke en kortere temperatuursverhoging, een minder duidelijke verlaging van het aantal lymfocyten, en minder ontstekingen en necrose in de hersenen en het reukorgaan in de gevaccineerde cohort in vergelijking met de controlecohort. Alle dieren in de controlecohort overleden aan de infectie.

In een tweede onderzoek zijn zesenzestig fretten verdeeld in zes cohorten van elf fretten. Deze dieren zijn op 0 en 21 dagen geïmmuniseerd met 3,75 µg of 7,5 µg van het Indonesiëvaccin of met een placebo. De fretten kregen op dag 35 als challenge intranasaal een hoge dosis van het clade 2-H5N1-virus A/Indonesië/05/2005 of het clade 1-H5N1-virus A/Vietnam/1203/2004 en zijn daarna gedurende 14 dagen gevolgd. Het vaccin A/Indonesië/05/2005 bleek effectief te zijn met 100% overleving, lagere incidentie van koorts, minder gewichtsverlies, lagere virusbelasting en minder hematologische veranderingen (leukopenie en lymfopenie) in de gevaccineerde cohorten na een homologe challenge. Het vaccin A/Indonesië/05/2005 bleek eveneens effectief te zijn tegen een heterologe challenge, waarbij in de gevaccineerde cohorten een vaccindosisafhankelijke overleving werd waargenomen in vergelijking met de controlecohort. Zoals bij de homologe challenge, heeft vaccinatie tegen een heterologe challenge geleid tot een lagere virusbelasting en minder hematologische veranderingen (leukopenie) die verband houden met een uiterst pathogene vogelgriepinfectie.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens die verkregen zijn met het pandemisch vaccin met een H5N1-vaccinstam, duiden op veranderingen in leverenzymen en calciumconcentraties in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering in ratten. Dergelijke veranderingen in de leverfunctie zijn tot op heden niet

waargenomen in klinische onderzoeken bij mensen. Veranderingen in het calciummetabolisme zijn niet onderzocht in klinische onderzoeken bij mensen.

Onderzoeken naar reproductietoxicologie bij dieren duiden niet op schadelijke effecten met betrekking tot vrouwelijke vruchtbaarheid, embryonale/foetale toxiciteit en pre- en postnatale toxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Trometamol  
Natriumchloride  
Water voor injecties  
Polysorbaat 80

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

1 jaar.

Na eerste opening moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter een chemische en fysische stabiliteit na opening van de verpakking aangetoond gedurende 3 uur bij kamertemperatuur.

### **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**

Eén verpakking met 20 multidoseringsinjectieflacons (type I-glas) met 5 ml suspensie (10 doses van 0,5 ml) met stop (broombutylrubber).

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het vaccin moet vóór gebruik op kamertemperatuur worden gebracht. Schudden vóór gebruik. Elke vaccindosis van 0,5 ml wordt in een injectiespuit opgezogen. Alle ongebruikte vaccins en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wenen  
Oostenrijk

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/506/001

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

04/03/2009

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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