

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Focetria suspensie voor injectie in voorgevulde spuit

Pandemisch influenzavaccin (oppervlakteantigen, geïnactiveerd, met adjuvans)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam (X-179A) 7,5 microgram\*\* per dosering van 0,5 ml

\* in eieren gekweekt

\*\* uitgedrukt in microgram haemagglutinine.

Adjuvans MF59C.1 bevat:

squaleen	9,75 milligram
polysorbaat 80	1,175 milligram
sorbitaantrioleaat	1,175 milligram

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie, in voorgevulde spuit.

Melkwitte vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van influenza in een officieel afgekondigde pandemische situatie (zie rubrieken 4.2 en 5.1). Pandemisch influenzavaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële richtlijnen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor dit pandemisch influenzavaccin H1N1 is goedkeuring verkregen op basis van gegevens die verkregen zijn met een vaccin dat H5N1-antigeen bevat, aangevuld met gegevens verkregen met een vaccin dat H1N1-antigeen bevat. Indien er nieuwe aanvullende gegevens beschikbaar komen, zal de rubriek "Klinische gegevens" dienovereenkomstig worden aangepast.

Er is op dit moment geen klinische ervaring met Focetria (H1N1) voor volwassenen, inclusief ouderen, kinderen of adolescenten. Bij de beslissing om Focetria (H1N1) te gebruiken in elke leeftijdsgroep die hieronder beschreven wordt, dient rekening te worden gehouden met de hoeveelheid beschikbare klinische gegevens over een versie van het vaccin die H5N1-antigeen bevat en met de ziektekenmerken van de huidige influenzapandemie.

De aanbevolen doseringen zijn gebaseerd op de:

- gegevens omtrent veiligheid en immunogeniciteit die beschikbaar zijn voor de toediening van het MF59C.1-adjuvansvaccin, dat 7,5 µg HA bevat, afgeleid van A/Vietnam/1194/2004

(H5N1), bij 0 en 21 dagen voor volwassenen, inclusief ouderen, en kinderen tussen 6 maanden en 17 jaar.

Zie rubrieken 4.8 en 5.1.

Dosering:

Volwassenen en ouderen

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

Na een interval van minstens drie weken dient een tweede dosis van het vaccin te worden toegediend.

Kinderen en adolescenten van 6 maanden tot 17 jaar

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

Na een interval van minstens drie weken dient een tweede dosis van het vaccin te worden toegediend.

Kinderen jonger dan 6 maanden

Op dit moment wordt vaccinatie niet aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

Personen die een eerste dosis Focetria krijgen, wordt aanbevolen de vaccinatierreeks ook af te maken met Focetria (zie rubriek 4.4).

Raadpleeg voor verdere informatie rubrieken 4.8 en 5.1.

Wijze van toediening

De immunisatie dient te worden uitgevoerd via intramusculaire injectie bij voorkeur in de musculus deltoideus of de anterolaterale dij (afhankelijk van de spiermassa).

### **4.3 Contra-indicaties**

Eerder opgetreden anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op een van de bestanddelen of op sporenhoeveelheden (eiwitten van eieren en kippen, ovalbumine, kanamycine en neomycinesulfaat, formaldehyde en cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB)) die in dit vaccin aanwezig zijn. Indien vaccinatie toch noodzakelijk wordt geacht, dient er in noodgevallen direct reanimatieapparatuur beschikbaar te zijn.

Zie voor bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik rubriek 4.4.

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

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

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

Als de pandemische situatie dit toestaat, moet immunisatie worden uitgesteld bij patiënten met een ernstige febriële ziekte of acute infectie.

Focetria mag in geen enkele omstandigheid intravasculair of subcutaan worden toegediend.

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

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

Er zijn geen gegevens betreffende veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid om de uitwisselbaarheid van Focetria met andere H1N1 pandemische vaccins te ondersteunen.

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

Gegevens over gelijktijdige toediening van subunit seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans en H5N1-vaccins aan volwassenen wezen niet op enige interferentie in de immunorespons op seizoens- of H5N1-antigenen. Er waren geen verschillen in ernstige bijwerkingen (SAE's) tussen groepen en alle SAE's waren ongerelateerd. Deze gegevens doen vermoeden dat Focetria tegelijkertijd toegediend kan worden met subunit seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans.

Er zijn geen gegevens over gelijktijdige toediening van Focetria met andere vaccins.

Indien echter gelijktijdige toediening met een ander vaccin wordt overwogen, dient de immunisatie te worden gegeven in een andere arm of een ander been. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de bijwerkingen in dat geval sterker kunnen zijn.

De immunorespons kan verlaagd zijn als de patiënt een immuunsuppressiebehandeling ondergaat.

Na vaccinatie tegen influenza kunnen er fout-positieve serologische testuitslagen waargenomen worden bij de ELISA-test op antistoffen tegen het humaan immuundeficiëntievirus-1 (HIV-1), het hepatitis C-virus en in het bijzonder HTLV-I. In dat geval is de westernblottechniek negatief. Deze voorbijgaande, fout-positieve uitslagen kunnen worden veroorzaakt door IgM-productie in respons op het vaccin.

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

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Focetria tijdens de zwangerschap. Gegevens van zwangere vrouwen die gevaccineerd zijn met verschillende geïnactiveerde seizoensvaccins zonder adjuvans wijzen niet in de richting van misvormingen of foetale of neonatale toxiciteit.

Studies met dieren tonen geen reproductieve toxiciteit aan (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Focetria tijdens de zwangerschap kan in overweging worden genomen als dit noodzakelijk wordt geacht, waarbij rekening moet worden gehouden met de officiële aanbevelingen. Focetria mag worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

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

Een aantal van de effecten die worden genoemd in rubriek 4.8 "Bijwerkingen" kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

- Klinische onderzoeken

##### Volwassenen en ouderen

In klinische onderzoeken met verschillende formuleringen (H5N3, H9N2 en H5N1) werd bij 542 patiënten het modelvaccin toegediend. Van deze patiënten hebben 464 proefpersonen het modelvaccin (A/H5N1) gekregen.

In de klinische onderzoeken met het pandemisch vaccin waren de meeste reacties mild van aard, van korte duur en kwalitatief vergelijkbaar met de reacties die worden geïnduceerd door conventionele seizoens-influenzavaccins. Het is algemeen geaccepteerd dat het adjuvans-effect, dat leidt tot verhoogde immunogeniciteit, gepaard gaat met een iets hogere frequentie van lokale reacties

(voornamelijk lichte pijn) vergeleken met conventionele influenzavaccins zonder adjuvans. Vergeleken met de eerste vaccinatie traden er na de tweede vaccinatie minder reacties op.

Bijwerkingen in klinische onderzoeken met het modelvaccin staan hieronder vermeld (zie voor meer informatie over modelvaccins rubriek 5.1).

De incidentie van symptomen die zijn waargenomen bij personen ouder dan 60 jaar was lager dan die bij de populatie van 18-60 jaar.

De gerapporteerde bijwerkingen worden vermeld volgens de volgende frequentie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ),

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

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ),

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

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

#### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: zweten

#### Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: artralgie en myalgie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: roodheid op de injectieplaats, zwelling van de injectieplaats, verharding van de injectieplaats, ecchymose op de injectieplaats en pijn aan de injectieplaats, koorts, malaise, vermoeidheid en beven

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

#### Kinderen en adolescenten van 6 maanden tot 17 jaar

Er is een klinisch onderzoek uitgevoerd met een H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C-1-adjuvans bij 471 kinderen van 6 maanden tot 17 jaar oud. Twee doses vaccin met H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) bij een dosering van 7,5  $\mu\text{g}$  haemagglutinine [HA]/dosis met MF59C-1-adjuvans werden toegediend met een interval van drie weken. Het effect van de toediening van een booster-dosis 12 maanden na de tweede dosering is ook geëvalueerd.

Lokale en systemische reactogeniciteit werden gecontroleerd gedurende de week na de toediening van het vaccin. Lokale reacties waren frequenter bij de toedieningen die volgden op de eerste toediening, op elke leeftijd.

De meeste systemische reacties traden op binnen 3 dagen na vaccinatie en waren van voorbijgaande aard en mild, en van gemiddelde hevigheid.

In deze leeftijdsgroepen was de frequentie van de reacties per dosis hoger dan de frequentie die gerapporteerd werd voor volwassenen en ouderen. Ook werd een hogere frequentie van koorts  $> 39,0^\circ\text{C}$  waargenomen.

Systemische bijwerkingen die zeer vaak werden gerapporteerd per dosis binnen de leeftijdsgroep van 6 maanden - 35 maanden waren geïrriteerdheid, ongewoon huilen, slapeloosheid, diarree en verandering in eetgewoontes. Bij kinderen omvatten de zeer vaak optredende systemische bijwerkingen hoofdpijn, vermoeidheid. Bij de adolescenten waren de zeer vaak optredende bijwerkingen: algehele malaise, myalgie, hoofdpijn, vermoeidheid, zweten, misselijkheid, koude rillingen.

Percentages van deelnemers met gevraagde en ongevraagde reacties staan hieronder:

	<b>Injectie 1</b>	<b>Injectie 2</b>
<b>Peuters (6 tot 35 maanden)</b>	<b>N=145</b>	<b>N=138</b>
Lokaal	47%	46%
Systemisch	59%	51%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Andere bijwerkingen	54%	49%
<b>Kinderen (3 tot 9 jaar)</b>	<b>N=96</b>	<b>N=93</b>
Lokaal	66%	58%
Systemisch	32%	33%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Andere bijwerkingen	36%	31%
<b>Adolescenten (10 tot 17 jaar)</b>	<b>N=93</b>	<b>N=91</b>
Lokaal	81%	70%
Systemisch	69%	52%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Andere bijwerkingen	30%	27%

- Post-marketing bewaking

Op basis van post-marketing bewaking van interpandemische trivalente vaccins in alle leeftijdsgroepen en van interpandemische trivalente vaccins met adjuvans, met dezelfde samenstelling als Focetria (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met MF59C.1 als adjuvans), waarbij vergunning is verleend voor gebruik bij personen ouder dan 65 jaar zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

Soms:

Gegeneraliseerde huidreacties, waaronder pruritus, urticaria en niet-specifieke huiduitslag.

Zelden:

Neuralgie, paresthesie, convulsies, voorbijgaande trombocytopenie.

Allergische reacties, die in zeldzame gevallen tot shock leidden, zijn gemeld.

Zeer zelden:

Vasculitis met voorbijgaande nieraandoeningen en exudatief erythema multiforme.

Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis, neuritis en guillain-barrésyndroom.

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccin, ATC-code: J07BB02

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”.

Het Europees Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal regelmatig alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, beoordelen en zonodig zal deze SPC worden aangepast.

In dit gedeelte wordt de klinische ervaring met de modelvaccins na toediening van twee doses beschreven. Na de tweede dosis wordt over het algemeen binnen 3 weken een hoeveelheid SRH-antilichaam verkregen gelijk aan of groter dan 25 mm<sup>2</sup>.

Modelvaccins bevatten influenza-antigenen die verschillen van die van de momenteel circulerende influenzavirussen. Deze antigenen kunnen worden beschouwd als ‘nieuwe’ antigenen. Hiermee wordt een situatie gesimuleerd waarin de doelpopulatie voor de vaccinatie immunologisch naief is. De gegevens die met een modelvaccin worden verkregen, zullen een vaccinatiestrategie ondersteunen die waarschijnlijk gebruikt gaat worden voor het pandemisch vaccin: gegevens over de klinische immunogeniciteit, veiligheid en reactogeniciteit die worden verkregen met modelvaccins zijn relevant voor de pandemische vaccins.

Er werd een klinisch onderzoek uitgevoerd met een H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans bij 486 gezonde volwassen vrijwilligers. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis vaccin met de H5N1-stam (A/Vietnam/1194/2004) toegediend (7,5 µg haemagglutinine [HA]/dosis) met MF59C.1.

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

anti-HA antistof	21 dagen na 1 <sup>ste</sup> dosis	21 dagen na 2 <sup>de</sup> dosis
Serumprotectie	41% (95% CI: 33-49)	86% (95% CI: 79-91)
Serumconversie	39% (95% CI: 31-47)	85% (95% CI: 79-91)
Serumconversiefactor**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

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

\*\* geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

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

anti-HA antistof	21 dagen na 1 <sup>ste</sup> dosis	21 dagen na 2 <sup>de</sup> dosis
Serumprotectie	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
Serumconversie	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
Serumconversiefactor**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

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

\*\* geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

Er zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar over de persistentie van antistoffen voor de modelvaccins.

#### Kruisreactiviteit van sterk pathogene varianten van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bij personen van 18 jaar en ouder.

Immunogeniciteitanalyses werden uitgevoerd voor influenza A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clade 2.2) met HI, SRH en MN, en voor influenza A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) met HI en MN, op sera die 3 weken na de tweede vaccinatie (dag 43) en 3 weken na de boostervaccinatie (dag 223) verzameld werden.

In beide leeftijdsgroepen waren de responsen op de heterologe stammen sterk verhoogd na de boostervaccinatie met het modelvaccin in alle gebruikte assays.

- Onderzoeken met kinderen

Er werd een klinisch onderzoek uitgevoerd met een H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans bij 471 kinderen van 6 maanden tot 17 jaar oud. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis vaccin met H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) toegediend in een dosering van 7,5 µg haemagglutinine [HA]/dosis met MF59C.1-adjuvans.

De serumprotectie\*, serumconversie\* en de serumconversiefactor\*\* voor anti-HA antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de peuters van 6 tot 35 maanden oud gemeten door SRH waren als volgt:

anti-HA antistof	21 dagen na 1 <sup>e</sup> dosis	21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis
Serumprotectie	47% (CI: 38-55)	100% (CI: 97-100)
Serumconversie	44% (CI: 36-53)	98% (CI: 95-100)
Serumconversiefactor	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

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

\*\* geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

De serumprotectie\*, serumconversie\* en de serumconversiefactor\*\* voor anti-HA antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de kinderen van 3 tot 8 jaar oud gemeten door SRH waren als volgt:

anti-HA antistof	21 dagen na 1 <sup>e</sup> dosis	21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis
Serumprotectie	54% (CI: 44-65)	100% (CI: 96-100)
Serumconversie	56% (CI: 45-66)	100% (CI: 96-100)
Serumconversiefactor	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

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

\*\* geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

De serumprotectie\*, serumconversie\* en de serumconversiefactor\*\* voor anti-HA antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de adolescent van 9 tot 17 jaar oud gemeten door SRH waren als volgt:

anti-HA antistof	21 dagen na 1 <sup>e</sup> dosis	21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis
Serumprotectie	59%(CI: 48-69)	100% (CI: 96-100)
Serumconversie	57% (CI: 46-67)	99% (CI: 94-100)
Serumconversiefactor	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

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

\*\* geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

- Ondersteunende onderzoeken

In twee dosisbepalende studies kregen 78 volwassenen een adjuvans modelvaccin (H5N3 of H9N2) toegediend. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis vaccin met de H5N3-stam (A/Duck/Singapore/97) toegediend in drie verschillende doseringen (7,5, 15 en 30  $\mu\text{g}$  HA/dosis). De serummonsters werden getest tegen de oorspronkelijke H5N3-stam en tegen een aantal H5N1-isolaten.

De serologische responsen die werden verkregen met de SRH-assay lieten zien dat 100% van de proefpersonen serumprotectie bereikte, en 100% na twee injecties met 7,5  $\mu\text{g}$  serumconversie had. Het H5N3-vaccin met MF59C.1-adjuvans induceerde ook antistoffen die kruisbescherming gaven tegen de H5N1-stammen uit 1997, en bovendien ook tegen de H5N1-stammen die in 2003 en 2004 werden geïsoleerd en die enige antigene drift vertonen ten opzichte van de oorspronkelijke stammen.

Tweemaal, met een interval van vier weken, werd een dosis vaccin met de H9N2-stam (A/chicken/Hong Kong/G9/97) toegediend in vier verschillende doseringen (3,75, 7,5, 15 en 30  $\mu\text{g}$  HA/dosis). De serologische responsen die werden verkregen met de haemagglutinine-inhibitie-assay (HI-assay) lieten zien dat 92% van de proefpersonen serumprotectie bereikte en 75% na twee injecties met 7,5  $\mu\text{g}$  serumconversie had.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

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

Op basis van conventionele onderzoeken naar werkzaamheid, toxiciteit bij herhaalde doses en reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit, tonen niet-klinische gegevens, verkregen met het modelvaccin met een H5N1-vaccinstam en met vaccin dat MF59C.1-adjuvans bevat, geen speciaal gevaar voor mensen aan.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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

Zie voor het adjuvans rubriek 2.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

1 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml in voorgevulde spuit (type I-glas) met zuigerstop (broombutylrubber). Verpakkingen van 1 en 10 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden verwijderd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

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

2 mei 2007

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

09/2009

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Focetria suspensie voor injectie in multidosisflacon

Pandemisch influenzavaccin (oppervlakteantigen, geïnactiveerd, met adjuvans)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam (X-179A) 7,5 microgram\*\* per dosering van 0,5 ml

\* in eieren gekweekt

\*\* uitgedrukt in microgram haemagglutinine.

Adjuvans MF59C.1 bevat:

squaleen	9,75 milligram
polysorbaat 80	1,175 milligram
sorbitaantrioleaat	1,175 milligram

Hulpstoffen:

thiomersal	0,05 milligram
------------	----------------

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

Dit is een houder die meerdere doses bevat.

Zie rubriek 6.5 voor het aantal doses per injectieflacon.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Melkwitte vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van influenza in een officieel afgekondigde pandemische situatie (zie rubrieken 4.2 en 5.1).  
Pandemisch influenzavaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële richtlijnen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor dit pandemisch influenzavaccin H1N1 is goedkeuring verkregen op basis van gegevens die verkregen zijn met een vaccin dat H5N1-antigeen bevat, aangevuld met gegevens verkregen met een vaccin dat H1N1-antigeen bevat. Indien er nieuwe aanvullende gegevens beschikbaar komen zal de rubriek "Klinische gegevens" dienovereenkomstig worden aangepast.

Er is op dit moment geen klinische ervaring met Focetria (H1N1) voor volwassenen, inclusief ouderen, kinderen of adolescenten.

Bij de beslissing om Focetria (H1N1) te gebruiken in elke leeftijdsgroep die hieronder beschreven wordt, dient rekening te worden gehouden met de hoeveelheid beschikbare klinische gegevens over

een versie van het vaccin die H5N1-antigeen bevat en de ziektekenmerken van de huidige influenzapandemie.

De aanbevolen doseringen zijn gebaseerd op de:

- gegevens omtrent veiligheid en immunogeniciteit die beschikbaar zijn voor de toediening van het MF59C.1-adjuvansvaccin, dat 7,5 µg HA bevat, afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), bij 0 en 21 dagen voor volwassenen, inclusief ouderen, en kinderen tussen 6 maanden en 17 jaar.

Zie rubrieken 4.8 en 5.1.

Dosering:

Volwassenen en ouderen

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

Na een interval van minstens drie weken dient een tweede dosis van het vaccin te worden toegediend.

Kinderen en adolescenten van 6 maanden tot 17 jaar

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

Na een interval van minstens drie weken dient een tweede dosis van het vaccin te worden toegediend.

Kinderen jonger dan 6 maanden

Op dit moment wordt vaccinatie niet aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

Raadpleeg voor verdere informatie rubriek 4.8 en 5.1.

#### Wijze van toediening

De immunisatie dient te worden uitgevoerd via intramusculaire injectie bij voorkeur in de musculus deltoideus of de anterolaterale dij (afhankelijk van de spiermassa).

### **4.3 Contra-indicaties**

Eerder opgetreden anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op een van de bestanddelen of op sporenhoeveelheden (eiwitten van eieren en kippen, ovalbumine, kanamycine en neomycinesulfaat, formaldehyde en cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB)) die in dit vaccin aanwezig zijn. Indien vaccinatie toch noodzakelijk wordt geacht, dient er in noodgevallen direct reanimatieapparatuur beschikbaar te zijn.

Zie voor bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik rubriek 4.4.

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

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

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

Als de pandemische situatie dit toestaat, moet immunisatie worden uitgesteld bij patiënten met een ernstige febriele ziekte of acute infectie.

Focetria mag in geen enkele omstandigheid intravasculair of subcutaan worden toegediend.

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

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

Er zijn geen gegevens betreffende veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid om de uitwisselbaarheid van Focetria met andere H1N1 pandemische vaccins te ondersteunen.

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

Gegevens over gelijktijdige toediening van subunit seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans en H5N1-vaccins aan volwassenen wezen niet op enige interferentie in de immuunrespons op seizoens- of H5N1-antigenen. Er waren geen verschillen in ernstige bijwerkingen (SAE's) tussen groepen en alle SAE's waren ongerelateerd. Deze gegevens doen vermoeden dat Focetria tegelijkertijd toegediend kan worden met subunit seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans. Er zijn geen gegevens over gelijktijdige toediening van Focetria met andere vaccins.

Indien er echter een indicatie is voor gelijktijdige toediening met een ander vaccin, dan dient de immunisatie te worden gegeven in een andere arm of een ander been. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de bijwerkingen in dat geval sterker kunnen zijn.

De immuunrespons kan verlaagd zijn als de patiënt een immuunsuppressiebehandeling ondergaat.

Na vaccinatie tegen influenza kunnen er fout-positieve serologische testuitslagen waargenomen worden bij de ELISA-test op antistoffen tegen het humaan immuundeficiëntievirus-1 (HIV-1), het hepatitis C-virus en in het bijzonder HTLV-I. In dat geval is de westernblottechniek negatief. Deze voorbijgaande, fout-positieve uitslagen kunnen worden veroorzaakt door IgM-productie in respons op het vaccin.

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

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Focetria tijdens de zwangerschap. Gegevens van zwangere vrouwen die gevaccineerd zijn met verschillende geïnactiveerde seizoensvaccins zonder adjuvans wijzen niet in de richting van misvormingen of foetale of neonatale toxiciteit.

Studies met dieren tonen geen reproductieve toxiciteit aan (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Focetria tijdens de zwangerschap kan in overweging worden genomen als dit noodzakelijk wordt geacht, waarbij rekening moet worden gehouden met de officiële aanbevelingen.

Focetria mag worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

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

Een aantal van de effecten die worden genoemd in rubriek 4.8 "Bijwerkingen" kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

- Klinische onderzoeken

##### Volwassenen en ouderen

In klinische onderzoeken met verschillende formuleringen (H5N3, H9N2 en H5N1) werd bij 542 patiënten het kandidaatvaccin toegediend. Van deze patiënten hebben 464 proefpersonen het modelvaccin (A/H5N1) gekregen.

In de klinische onderzoeken met het pandemisch vaccin waren de meeste reacties mild van aard, van korte duur en kwalitatief vergelijkbaar met de reacties die worden geïnduceerd door conventionele

seizoens-influenzavaccins. Het is algemeen geaccepteerd dat het adjuvans-effect, dat leidt tot verhoogde immunogeniciteit, gepaard gaat met een iets hogere frequentie van lokale reacties (voornamelijk lichte pijn) vergeleken met conventionele influenzavaccins zonder adjuvans. Vergeleken met de eerste vaccinatie traden er na de tweede vaccinatie minder reacties op.

Bijwerkingen in klinische onderzoeken met het modelvaccin staan hieronder vermeld (zie voor meer informatie over modelvaccins rubriek 5.1).

De incidentie van symptomen die zijn waargenomen bij personen ouder dan 60 jaar was lager dan die bij de populatie van 18-60 jaar.

De gerapporteerde bijwerkingen worden vermeld volgens de volgende frequentie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ),

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

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ),

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

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

#### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: zweten

#### Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: artralgie en myalgie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: roodheid op de injectieplaats, zwelling van de injectieplaats, verharding van de injectieplaats, ecchymose op de injectieplaats en pijn aan de injectieplaats, koorts, malaise, vermoeidheid en beven

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

#### Kinderen en adolescenten van 6 maanden tot 17 jaar

Er is een klinisch onderzoek uitgevoerd met een H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C-1-adjuvans bij 471 kinderen van 6 maanden tot 17 jaar oud. Twee doses vaccin met H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) bij een dosering van 7,5  $\mu\text{g}$  haemagglutinine [HA]/dosis met MF59C-1-adjuvans werden toegediend met een interval van drie weken. Het effect van de toediening van een booster-dosis 12 maanden na de tweede dosering is ook geëvalueerd.

Lokale en systemische reactogeniciteit werden gecontroleerd gedurende de week na de toediening van het vaccin. Lokale reacties waren frequenter bij de toedieningen die volgden op de eerste toediening, op elke leeftijd.

De meeste systemische reacties traden op binnen 3 dagen na vaccinatie en waren van voorbijgaande aard en mild, en van gemiddelde hevigheid.

In deze leeftijdsgroepen was de frequentie van de reacties per dosis hoger dan de frequentie die gerapporteerd werd voor volwassenen en ouderen. Ook werd een hogere frequentie van koorts  $> 39,0^\circ\text{C}$  waargenomen.

Systemische bijwerkingen die zeer vaak werden gerapporteerd per dosis binnen de leeftijdsgroep van 6 maanden - 35 maanden waren geïrriteerdheid, ongewoon huilen, slapeloosheid, diarree en verandering in eetgewoontes. Bij kinderen omvatten de zeer vaak optredende systemische bijwerkingen hoofdpijn, vermoeidheid. Bij de adolescenten waren de zeer vaak optredende bijwerkingen: algehele malaise, myalgie, hoofdpijn, vermoeidheid, zweten, misselijkheid, koude rillingen.

Percentages van deelnemers met gevraagde en ongevraagde reacties staan hieronder:

	<b>Injectie 1</b>	<b>Injectie 2</b>
<b>Peuters (6 -35 maanden)</b>	<b>N=145</b>	<b>N=138</b>
Lokaal	47%	46%
Systemisch	59%	51%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Andere bijwerkingen	54%	49%
<b>Kinderen (3-9 jaar)</b>	<b>N=96</b>	<b>N=93</b>
Lokaal	66%	58%
Systemisch	32%	33%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Andere bijwerkingen	36%	31%
<b>Adolescenten (10-17 jaar)</b>	<b>N=93</b>	<b>N=91</b>
Lokaal	81%	70%
Systemisch	69%	52%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Andere bijwerkingen	30%	27%

- Post-marketing bewaking

Op basis van post-marketing bewaking van interpandemische trivalente vaccins in alle leeftijdsgroepen en van interpandemische trivalente vaccins met adjuvans, met dezelfde samenstelling als Focetria (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met MF59C.1 als adjuvans), waarbij vergunning is verleend voor gebruik bij personen ouder dan 65 jaar zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

Soms:

Gegeneraliseerde huidreacties, waaronder pruritus, urticaria en niet-specifieke huiduitslag.

Zelden:

Neuralgie, paresthesie, convulsies, voorbijgaande trombocytopenie.

Allergische reacties, die in zeldzame gevallen tot shock leidden, zijn gemeld.

Zeer zelden:

Vasculitis met voorbijgaande nieraandoeningen en exudatief erythema multiforme.

Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis, neuritis en guillain-barrésyndroom.

Thiomersal:

Dit geneesmiddel bevat thiomersal (een organische kwikverbinding) als conserveermiddel, daarom kunnen mogelijk sensibilisatiereacties optreden (zie rubriek 4.4).

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccin, ATC-code: J07BB02

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”.

Het Europees Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal regelmatig eventuele nieuwe informatie die beschikbaar komt beoordelen en zondig zal deze bijsluiter worden aangepast.

In dit gedeelte wordt de klinische ervaring met de modelvaccins na toediening van twee doses beschreven. Na de tweede dosis wordt over het algemeen binnen 3 weken een hoeveelheid SRH-antilichaam verkregen gelijk aan of groter dan 25 mm<sup>2</sup>.

Modelvaccins bevatten influenza-antigenen die verschillen van die van de momenteel circulerende influenzavirussen. Deze antigenen kunnen worden beschouwd als ‘nieuwe’ antigenen. Hiermee wordt een situatie gesimuleerd waarin de doelpopulatie voor de vaccinatie immunologisch naief is.

De gegevens die met een modelvaccin worden verkregen, zullen een vaccinatiestrategie ondersteunen die waarschijnlijk gebruikt gaat worden voor het pandemisch vaccin: gegevens over de klinische immunogeniciteit, veiligheid en reactogeniciteit die worden verkregen met modelvaccins zijn relevant voor de pandemische vaccins.

Er werd een klinisch onderzoek uitgevoerd met een H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans bij 486 gezonde volwassen vrijwilligers. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis vaccin met de H5N1-stam (A/Vietnam/1194/2004) toegediend (7,5 µg haemagglutine [HA]/dosis) met MF59C.1.

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

anti-HA antistof	21 dagen na 1 <sup>ste</sup> dosis	21 dagen na 2 <sup>de</sup> dosis
Serumprotectie	41% (95% CI: 33-49)	86% (95% CI: 79-91)
Serumconversie	39% (95% CI: 31-47)	85% (95% CI: 79-91)
Serumconversiefactor**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

\* gemeten met SRH-assay  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

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

anti-HA antistof	21 dagen na 1 <sup>ste</sup> dosis	21 dagen na 2 <sup>de</sup> dosis
Serumprotectie	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
Serumconversie	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
Serumconversiefactor**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

\* gemeten met SRH-assay  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

Er zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar over de persistentie van antistoffen voor de modelvaccins.

#### Kruisreactiviteit van sterk pathogene varianten van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bij personen van 18 jaar en ouder.

Immunogeniciteitanalyses werden uitgevoerd voor influenza A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clade 2.2) met HI, SRH en MN, en voor influenza A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) met HI en MN, op sera die 3 weken na de tweede vaccinatie (dag 43) en 3 weken na de boostervaccinatie (dag 223) verzameld werden.

In beide leeftijdsgroepen waren de responsen op de heterologe stammen sterk verhoogd na de boostervaccinatie met het modelvaccin in alle gebruikte assays.

- Onderzoeken met kinderen

Er werd een klinisch onderzoek uitgevoerd met een H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans bij 471 kinderen van 6 maanden tot 17 jaar oud. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis vaccin met H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) toegediend in een dosering van 7,5 µg haemagglutinine [HA]/dosis met MF59C.1-adjuvans.

De serumprotectie\*, serumconversie\* en de serumconversiefactor\*\* voor anti-HA antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de peuters van 6 tot 35 maanden oud gemeten door SRH waren als volgt:

anti-HA antistof	21 dagen na 1 <sup>e</sup> dosis	21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis
Serumprotectie	47% (CI: 38-55)	100% (CI: 97-100)
Serumconversie	44% (CI: 36-53)	98% (CI: 95-100)
Serumconversiefactor	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

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

\*\* geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

De serumprotectie\*, serumconversie\* en de serumconversiefactor\*\* voor anti-HA antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de kinderen van 3 tot 8 jaar oud gemeten door SRH waren als volgt:

anti-HA antistof	21 dagen na 1 <sup>e</sup> dosis	21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis
Serumprotectie	54% (CI: 44-65)	100% (CI: 96-100)
Serumconversie	56% (CI: 45-66)	100% (CI: 96-100)
Serumconversiefactor	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

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

\*\* geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

De serumprotectie\*, serumconversie\* en de serumconversiefactor\*\* voor anti-HA antistoffen voor H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bij de adolescent van 9 tot 17 jaar oud gemeten door SRH waren als volgt:

anti-HA antistof	21 dagen na 1 <sup>e</sup> dosis	21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis
Serumprotectie	59% (CI: 48-69)	100% (CI: 96-100)
Serumconversie	57% (CI: 46-67)	99% (CI: 94-100)
Serumconversiefactor	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

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

\*\* geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

- Ondersteunende onderzoeken

In twee dosisbepalende studies kregen 78 volwassenen een adjuvans modelvaccin (H5N3 of H9N2) toegediend. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis vaccin met de H5N3-stam (A/Duck/Singapore/97) toegediend in drie verschillende doseringen (7,5, 15 en 30 µg HA/dosis). De serummonsters werden getest tegen de oorspronkelijke H5N3-stam en tegen een aantal H5N1-isolaten.

De serologische responsen die werden verkregen met de SRH-assay lieten zien dat 100% van de proefpersonen serumprotectie bereikte, en 100% na twee injecties met 7,5 µg serumconversie had. Het H5N3-vaccin met MF59C.1-adjuvans induceerde ook antistoffen die kruisbescherming gaven tegen de H5N1-stammen uit 1997, en bovendien ook tegen de H5N1-stammen die in 2003 en 2004 werden geïsoleerd en die enige antigene drift vertonen ten opzichte van de oorspronkelijke stammen.

Tweemaal, met een interval van vier weken, werd een dosis vaccin met de H9N2-stam (A/chicken/Hong Kong/G9/97) toegediend in vier verschillende doseringen (3,75, 7,5, 15 en 30 µg HA/dosis). De serologische responsen die werden verkregen met de haemagglutinine-inhibitie-assay (HI-assay) lieten zien dat 92% van de proefpersonen serumprotectie bereikte en 75% na twee injecties met 7,5 µg serumconversie had.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

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

Op basis van conventionele onderzoeken naar werkzaamheid, toxiciteit bij herhaalde doses en reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit, tonen niet-klinische gegevens, verkregen met het modelvaccin met een H5N1-vaccinstam en met vaccin dat MF59C.1-adjuvans bevat, geen speciaal gevaar voor mensen aan.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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

Zie voor het adjuvans rubriek 2.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

## **6.3 Houdbaarheid**

1 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

5,0 ml in injectieflacon met 10 doses (type I-glas) met stop (halobutylrubber). Verpakkingen van 10x.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Schud de flacon met meerdere doses voorzichtig elke keer voordat u een spuit vult met een dosis (0,5 ml) van het vaccin.

Laat het vaccin in de spuit op kamertemperatuur komen alvorens het toe te dienen.

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

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

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

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

EU/1/07/385/004

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

02 mei 2007

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

09/2009

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