

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Foclivia suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigeen, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 microgram** per dosering van 0,5 ml

* gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen

** uitgedrukt in microgram haemagglutinine.

Adjuvans MF59C.1 bevat:

Squaleen	9,75 milligram
Polysorbaat 80	1,175 milligram
Sorbitaantrioleaat	1,175 milligram
Natriumcitraat	0,66 milligram
Citroenzuur	0,04 milligram

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

Foclivia kan sporen bevatten van eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycinesulfaat, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide, die worden gebruikt tijdens het productieproces (zie rubriek 4.3).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie, in voorgevulde spuit.
Melkwhite vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van influenza in een officieel afgekondigde pandemische situatie.
Foclivia dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële richtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen in de leeftijd van 6 maanden en ouder: twee doses (elk 0,5 ml) toedienen met een tussenperiode van 21 dagen.

Er is beperkte ervaring met betrekking tot een derde dosis (booster) toegediend 6 maanden na de eerste dosis (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Het vaccin wordt toegediend met een intramusculaire injectie, bij voorkeur in het anterolaterale aspect van de dij bij zuigelingen of in de regio van de deltaspier van de bovenarm bij oudere personen.

4.3 Contra-indicaties

Eerder opgetreden anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op een van de bestanddelen of op sporenhoeveelheden (eieren, kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycinesulfaat, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide) die in dit vaccin aanwezig zijn.

Het kan in een pandemische situatie echter toch juist zijn om dit vaccin toe te dienen bij personen met een eerder opgetreden anafylaxie, zoals hierboven gedefinieerd, onder voorwaarde dat er in noodgevallen direct reanimatieapparatuur beschikbaar is. Zie rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Voorzichtigheid is geboden als u dit vaccin toedient aan personen met een bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen en voor residuen (eieren, kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycinesulfaat, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide).

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, dient immunisatie te worden uitgesteld bij patiënten met een febrile ziekte tot de koorts weg is.

Immuungecompromitteerde personen

Immuungecompromitteerde personen, als gevolg van het gebruik van immunosuppressieve therapie, een genetisch defect, HIV-infectie of andere oorzaken, kunnen een verlaagde immuunrespons hebben op actieve immunisatie.

Het vaccin mag in geen enkele omstandigheid intravasculair of intradermaal worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van Foclivia via de subcutane toedieningsweg. Een behandelend arts dient de voordelen en de mogelijke risico's af te wegen van toediening aan personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis die een contra-indicatie is voor intramusculaire toediening, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico van bloedingen.

Bescherming tegen influenza

Er is geen immuuncorrelaat van bescherming vastgesteld voor influenza A (H5N1).

Mogelijk wordt er geen beschermende immuunrespons veroorzaakt in alle gevaccineerden.

Een bepaalde mate van kruisreactieve immuniteit werd waargenomen tegen H5N1-virussen van clades die verschilden van die van de vaccinstam. De mate van bescherming die door H5N1-stammen van andere clades wordt veroorzaakt, is echter onbekend (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens over veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid beschikbaar die de uitwisseling van Foclivia met andere H5N1 monovalente vaccins ondersteunen.

Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn over het optreden bij gebruik van Foclivia, zijn gevallen van convulsie met en zonder koorts gemeld bij personen die waren gevaccineerd met Focetria, een op Foclivia gelijkend H1N1 pandemisch vaccin met MF59.1 als adjuvans.

De meeste febrile convulsies traden op bij pediatrische personen. Sommige gevallen werden waargenomen bij personen met een voorgeschiedenis van epilepsie. Speciale aandacht moet worden gegeven aan personen die lijden aan epilepsie en de arts moet hen (of hun ouders) informeren over de mogelijkheid van het optreden van convulsies (zie rubriek 4.8).

Syncope (flauwvallen) kan optreden na, of zelfs vóór, iedere vaccinatie, als psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verscheidene neurologische verschijnselen, zoals tijdelijke visusstoornissen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens herstel. Het is van belang dat er procedures zijn ter voorkoming van letsel als gevolg van flauwvallen.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Kalium

Dit vaccin bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Foclivia mag gelijktijdig worden toegediend met seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans en immunisatie moet worden uitgevoerd bij verschillende ledematen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdige toediening van Foclivia met andere vaccins dan seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans. Als gelijktijdige toediening van een ander vaccin wordt overwogen, moeten de immunisaties in verschillende ledematen worden uitgevoerd. Men dient erop te letten dat de bijwerkingen dan sterker kunnen zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De beperkte gegevens die werden verzameld bij vrouwen die zwanger werden in de loop van de klinische onderzoeken met Foclivia of andere pandemische vaccins met MF59C.1 als adjuvans waren onvoldoende om informatie te geven over vaccingerelateerde risico's tijdens de zwangerschap.

Er wordt echter geschat dat tijdens de H1N1-pandemie van 2009 meer dan 90.000 vrouwen tijdens hun zwangerschap werden gevaccineerd met Focetria (een H1N1 pandemisch vaccin vergelijkbaar met Foclivia), dat dezelfde hoeveelheid MF59C.1 bevat als Foclivia. Na het in de handel brengen spontaan gemelde bijwerkingen en een interventioneel onderzoek suggereren geen directe of indirecte schadelijke effecten van blootstelling aan Focetria op de zwangerschap. Daarnaast toonden twee grote observatie-onderzoeken, bedoeld voor het beoordelen van de veiligheid van blootstelling aan Focetria tijdens de zwangerschap, geen verhoging van het aantal gevallen van zwangerschapsdiabetes, preeclampsie, abortussen, doodgeboorte, laag geboortegewicht, prematuriteit, neonataal overlijden en aangeboren misvormingen bij bijna 10.000 gevaccineerde zwangere vrouwen en hun nakomelingen, vergeleken met niet-gevaccineerde controles.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de voordelen en mogelijke risico's afwegen van toediening van Foclivia aan zwangere vrouwen, rekening houdende met officiële aanbevelingen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Foclivia in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. De mogelijke voordelen en risico's voor de moeder en de zuigeling moeten worden overwogen voordat Foclivia wordt toegediend.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens. Een studie bij vrouwelijke konijnen wees niet op reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit van Foclivia (zie rubriek 5.3). De mannelijke vruchtbaarheid is bij dieren niet onderzocht.

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

Foclivia heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Enkele van de in rubriek 4.8 genoemde effecten kunnen echter tijdelijk van invloed zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van het H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans (7,5 of 15 microgram haemagglutinine, HA) dat de A/turkey/Turkey/1/2005- of de A/Vietnam/1194/2004-stam bevat, is bij gezonde proefpersonen geëvalueerd in negen klinische onderzoeken met 5055 volwassenen, ouderen en kinderen. Er waren 4041 volwassen proefpersonen van 18 tot en met 60 jaar en 540 oudere proefpersonen van 61 jaar en ouder. Bij de pediatrische patiënten waren er 214 proefpersonen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden, 167 proefpersonen in de leeftijd van 3 tot en met 8 jaar en 93 proefpersonen in de leeftijd van 9 tot en met 17 jaar.

Het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar voor alle volwassen, oudere en pediatrische patiënten.

Klinische onderzoeken met 383 proefpersonen die het geadjuveerde MF59C.1-vaccin met een H1N1-, H5N3- of H9N2-stam kregen, lieten een vergelijkbaar veiligheidsprofiel zien met dat bij de onderzoeken met H5N1.

Ongeacht de antigenendosis, het antigenensubtype of de leeftijdsgroep waren de meeste lokale en systemische bijwerkingen na toediening van korte duur, waarbij het eerste optreden kort na het tijdstip van vaccinatie was, en waren ze licht of matig van ernst. In alle onderzoeken werd een algemene trend vastgesteld van minder gedane meldingen van lokale bijwerkingen na de tweede vaccinatie in vergelijking met de eerste injectie.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bij volwassenen van 18 tot en met 60 jaar waren de frequentst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatspijn (59%), myalgie (34%), hoofdpijn (26%), injectieplaatsroodheid (24%), vermoeidheid (24%), injectieplaatsverharding (21%), zwelling van injectieplaats (15%), koude rillingen (13%) en malaise (13%).

Bij oudere proefpersonen (≥ 61 jaar) waren de frequentst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatspijn (35%), myalgie (24%), injectieplaatsroodheid (17%), hoofdpijn (16%), koude rillingen (12%), vermoeidheid (10%) en malaise (10%).

Bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot en met 17 jaar waren de frequentst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatspijn (95%), hoofdpijn (61%), myalgie (60%), vermoeidheid (41%), injectieplaatsroodheid (60%), injectieplaatsverharding (34%), zwelling van

injectieplaats (34%), malaise (32%), nausea (25%), zweten (18%), koude rillingen (19%), diarree (18%) en injectieplaatssecchymose (16%).

Bij zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden waren de frequentst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatsroodheid (62%), prikkelbaarheid (57%), gevoeligheid (55%), ongebruikelijk huilen (48%), slaperigheid (45%), injectieplaatsverharding (38%), zwelling van injectieplaats (37%), verandering in eetgewoonten (36%), diarree (34%), koorts (27%), injectieplaatssecchymose (19%), braken (10%), zweten (10%) en ongebruikelijk zweten (10%).

De bij navraag en de spontaan gemelde bijwerkingen na een vaccinatiedosis (d.w.z. de eerste, tweede of booster) voor personen van alle leeftijden zijn naar de MedDRA-frequentieconventie en -systeem/orgaanklasse ingedeeld:

Zeër 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 ($< 1/10.000$).

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Zeër vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verandering in eetgewoonten ¹	Verlies van eetlust		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn			
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Nausea ² , diarree ² , braken ²			
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zweten ² , ongebruikelijk zweten ¹		Urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie	Artralgie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zwelling van injectieplaats, injectieplaatspijn, injectieplaatsgevoeligheid ¹ , injectieplaatsverharding, injectieplaatsroodheid, injectieplaatssecchymose ² , vermoeidheid, koude rillingen/rillingen, malaise, slaperigheid ¹ , prikkelbaarheid ¹ , ongebruikelijk huilen ¹ , koorts ³	Injectieplaats-hemorragie		

¹ Alleen gemeld bij pediatrie proefpersonen van 6-35 maanden

² Gemeld als 'vaak' bij volwassenen (18-60 jaar) en ouderen (≥ 61 jaar)

³ Gemeld als 'zeer vaak' bij alleen pediatrie proefpersonen van 6 maanden tot en met 8 jaar. Gemeld als 'vaak' bij adolescenten en volwassenen in de leeftijd van 9-60 jaar en als 'soms' bij ouderen (≥ 61 jaar)

De meerderheid van deze reacties verdwijnt doorgaans binnen 3 dagen zonder behandeling.

Klinische onderzoeken bij speciale patiënten

Bijwerkingen bij speciale patiënten zijn geëvalueerd in twee klinische onderzoeken, V87_25 en V87_26, met volwassenen (18-60 jaar) en oudere (≥ 61 jaar) proefpersonen die gezond waren of die onderliggende medische aandoeningen of immunosuppressieve aandoeningen hadden.

In de studies V87_25 en V87_26 was de veiligheid van H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bij gezonde volwassenen en oudere proefpersonen in overeenstemming met bestaande veiligheidsgegevens uit eerdere klinische onderzoeken. Bij proefpersonen met een verzwakte immuniteit van 18 tot en met 60 jaar werden echter iets hogere percentages voor nausea (13,0%) gemeld. Daarnaast werden hogere percentages voor artralgie (tot 23,3%) gemeld bij zowel volwassenen als oudere proefpersonen met een zwakke immuniteit of met onderliggende medische aandoeningen.

De volgende bij navraag gemelde bijwerkingen werden aanvullend verzameld in deze twee studies en met de volgende frequenties gemeld bij alle proefpersonen in de studies die H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 kregen, ongeacht hun leeftijd of gezondheidstoestand: diarree (tot 11,9%), gebrek aan eetlust (tot 10,9%) en braken (tot 1,7%). In beide studies werden door proefpersonen met onderliggende medische en immunosuppressieve aandoeningen hogere frequenties van diarree, gebrek aan eetlust en braken gemeld vergeleken met gezonde proefpersonen (ongeacht de leeftijd).

- Post-marketing bewaking

Er zijn geen gegevens uit postmarketingervaring voor Foclivia.

Naast de bijwerkingen die vermeld worden uit klinische onderzoeken, zijn de volgende bijwerkingen gemeld uit postmarketingsurveillance met het Focetria H1N1v-vaccin (goedgekeurd voor gebruik vanaf de leeftijd van 6 maanden tijdens de influenzapandemie van 2009, en dat hetzelfde MF59-adjuvans bevat en met hetzelfde proces wordt vervaardigd als dat van Foclivia).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Lymfadenopathie

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties, anafylaxie waaronder dyspneu, bronchospasme, larynxoedeem, in zeldzame gevallen leidend tot shock

Zenuwstelselaandoeningen

Duizeligheid, somnolentie, syncope, presyncope, neuralgie, paresthesie, convulsies en neuritis

Hartaandoeningen

Palpatie, tachycardie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Hoesten

Maagdarmstelselaandoeningen

Abdominale pijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Gegeneraliseerde huidreacties, waaronder pruritus, niet-specifieke huiduitslag, angio-oedeem

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Spierzwakte, pijn in extremiteiten

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Asthenie

De volgende aanvullende bijwerkingen werden gemeld in postmarketingsurveillance met trivalente seizoensvaccins zonder adjuvans bij alle leeftijdsgroepen en met een seizoensgebonden trivalente subeenheid van influenzavaccin met MF59-adjuvans dat door oudere patiënten van 65 jaar en ouder mag worden gebruikt:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Trombocytopenie (in enkele gevallen reversibel aantal bloedplaatjes van minder dan 5000/mm³)

Zenuwstelselaandoeningen

Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis en Guillain-Barré-syndroom

Bloedvataandoeningen

Vasculitis die gepaard kan gaan met voorbijgaande nieraandoeningen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Erythema multiforme

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Uitgebreide zwelling van geïnjecteerde ledemaat die meer dan één week aanhoudt, cellulitis-achtige reactie op de injectieplaats (enkele gevallen van zwelling, pijn en roodheid die groter zijn dan 10 cm en langer dan 1 week aanhouden)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: influenzavaccin, ATC-code: J07BB02

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Pandemische paraatheidsvaccins 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 naïef is. De gegevens die met een pandemisch paraatheidsvaccin worden verkregen, zullen een vaccinatiestrategie ondersteunen die waarschijnlijk gebruikt gaat worden voor het pandemisch vaccin: gegevens over de klinische werkzaamheid en veiligheid die worden verkregen met pandemische paraatheidsvaccins zijn relevant voor de pandemische vaccins.

Immuunrespons op H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans dat de A/Vietnam/1194/2004- of de A/turkey/Turkey/1/2005-stam bevat.

Volwassenen (in de leeftijd van 18 tot en met 60 jaar)

Er werd een fase II klinisch onderzoek (V87P1) uitgevoerd met H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans dat A/Vietnam/1194/2004 bevat bij 312 gezonde volwassenen. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis vaccin met 7,5 microgram haemagglutinine (HA)/dosis toegediend aan 156 personen. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij 149 proefpersonen.

In een klinisch fase III-onderzoek (V87P13) werden 2693 volwassen proefpersonen geïncludeerd en 2566 kregen twee keer een dosis H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans met A/Vietnam/1194/2004 7,5 microgram HA/dosis toegediend met een interval van drie weken. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij een subset (N=197) van proefpersonen.

In een derde klinisch onderzoek (V87P11) kregen 194 volwassenen twee doses H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans met A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 microgram HA/dosis toegediend, met een interval van drie weken. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij 182 proefpersonen.

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bij de volwassenen gemeten door Single Radial Haemolysis (SRH) waren als volgt:

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=182
Serumprotectiepercentage (95% CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Serumconversiepercentage (95% CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Serumconversiefactor (95% CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=128	-
Uitgangswaarde serumstatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Serumprotectiepercentage (95% CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Serumconversiepercentage (95% CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Serumconversiefactor (95% CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Serumprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm²

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm² voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm²) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm²)

*** geometrisch gemiddelde verhoudingen (GMR's) van SRH

Microneutralisatie (MN)-resultaten tegen A/Vietnam/1194/2004 (studies V87P1 en V87P13) tonen een serumprotectie- en serumconversiepercentage aan dat respectievelijk varieert van 67% (60-74) tot 85% (78-90) en 65% (58-72) tot 83% (77-89). De immuunrespons op de vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten verkregen met SRH.

In studie V87P11 geven de MN-resultaten tegen homoloog A/turkey/Turkey/1/2005 respectievelijk een serumprotectie- en serumconversiepercentage van 85% (79-90) en 93% (89-96). De immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

De persistentie van antistoffen na primaire vaccinatie werd in deze populatie geëvalueerd door haemagglutinerremming (HI), SRH- en MN-assays. In vergelijking met het niveau antistoffen verkregen op dag 43 na voltooiing van de primaire vaccinatieschema's, waren de antistofniveaus op dag 202 met 1/5 tot 1/2 gereduceerd ten opzichte van hun vorige niveaus.

Ouderen (≥ 61 jaar)

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA antistoffen tegen H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans (A/Vietnam 1194/2004 en A/turkey/Turkey/1/2005) bij personen van 61 jaar en ouder (een beperkt aantal personen was ouder dan 70 jaar; N=123) gemeten door de SRH-assay in twee klinische studies waren als volgt:

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=132 ^c
Serumprotectiepercentage (95% CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Serumconversiepercentage (95% CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Serumconversiefactor (95% CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=143
Uitgangswaarde serumstatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Serumprotectiepercentage (95% CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Serumconversiepercentage (95% CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Serumconversiefactor (95% CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a Leeftijd 62-88 jaar; ^b leeftijd 61-68 jaar; ^c leeftijd 61-89 jaar

* Serumprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm²

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm² voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm²) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm²)

*** GMR's van SRH

MN-resultaten tegen A/Vietnam/1194/2004 (studies V87P1 en V87P13) tonen een serumprotectie- en serumconversiepercentage aan dat respectievelijk varieert van 57% (50-64) tot 79% (68-87) en 55% (48-62) tot 58% (47-69). De MN-resultaten waren vergelijkbaar met de SHR-resultaten en toonden een sterke immuunrespons na voltooiing van de primaire vaccinatierreeks bij een populatie van ouderen.

In studie V87P11 geven de MN-resultaten tegen homoloog A/turkey/Turkey/1/2005 respectievelijk een serumprotectie- en serumconversiepercentage van 68% (59-75) en 81% (74-87). De immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

HI-, SRH- en MN-tests toonden aan dat persistentie van antistoffen na de eerste vaccinatie bij deze populatie op dag 202 was gedaald van ½ tot 1/5 van hun post-vaccinatie-niveau in vergelijking met dag 43 na de afronding van de primaire schema's. Tot 50% (N=33) van de ouderen met een leeftijd van 62 tot en met 88 jaar geïmmuniseerd met H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans met A/Vietnam/1194/2004 in studie V87P1 was serumbeschermd na zes maanden.

Een derde (booster) dosis H5N1 vaccin gecombineerd met MF59C.1, werd 6 maanden na de primaire vaccinatiereeks toegediend. De resultaten van de SRH-test worden hieronder weergegeven.

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 A/Vietnam 1194/2004 gemeten door middel van de SRH-test waren als volgt:

	Studie V87P1 Volwassenen A/Vietnam/1194/2004 booster na 2 ^{de} dosis	Studie V87P2 Volwassenen A/Vietnam/1194/2004 booster na 2 ^e dosis	Studie V87P1 Ouderen A/Vietnam/1194/2004 booster na 2 ^{de} dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Serumprotectie-percentage (95% CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Serumconversie-percentage (95% CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Serumconversie-factor (95% CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Serumprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm²

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm² voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm²) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm²)

*** GMR's van SRH

- Ondersteunende gegevens voor populaties van volwassenen en ouderen

In twee dosisbepalende studies kregen 80 volwassenen een pandemisch adjuvans paraatheidsvaccin (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 microgram 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 microgram serumconversie had. Het geadjuveerd vaccin bleek ook antistoffen te induceren die kruisbescherming gaven 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 microgram HA/dosis). De serologische responsen die werden verkregen met de HI-assay lieten zien dat 92% van de proefpersonen serumprotectie bereikte en 75% na twee injecties met 7,5 microgram serumconversie had.

Kruisreactiviteit

Kruisreactieve immuunrespons veroorzaakt door H5N1 A/Vietnam/1194/2004 tegen A/turkey/Turkey/1/2005 en A/Indonesia/5/2005

Volwassenen (18-60 jaar)

Er werd een zeker heterologe immuunrespons tegen A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clade 2.2.1) en A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) gedetecteerd na de tweede en derde vaccinatie. Dit wijst op kruisreactiviteit van het clade 1 vaccin tegen clade 2-stammen.

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 na de tweede dosis bij volwassenen van 18 tot en met 60 jaar, gemeten door SRH- en HI-assays waren de volgende:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/1194 /2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=70	Studie V87P12 A/Vietnam/1194 /2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=60	Studie V87P3 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=30	Studie V87P13 A/Vietnam/1194 /2004 21 dagen na 2 ^e d osis N=197
SRH	Serumprotectiepercentage (95% CI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Serumprotectiepercentage (95% CI)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Serumconversiefactor (95% CI)***	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Serumprotectiepercentage (95% CI)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Serumconversiefactor (95% CI)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Serumprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm²

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm² voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm²) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm²)

*** GMR's van SRH

† In V87P1: uitgangswaarde niet getest

° gemeten met HI-assay ≥ 40

°° GMR's van HI

De MN-resultaten voor de klinische onderzoeken V87P12, V87P3 en V87P13 in de tabel hierboven geven respectievelijk een serumprotectiepercentage en serumconversiepercentage tegen A/turkey/Turkey/2005 van 10% (2-27) tot 39% (32-46) en 10% (2-27) tot 36% (29-43) aan. De MN-resultaten gaven een GMR tegen A/turkey/Turkey/2005 van 1,59 tot 2,95 aan.

Ouderen (≥ 61 jaar)

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage* en de serumconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkey/Turkey/05 na de tweede dosis bij oudere proefpersonen ≥ 61 jaar, gemeten door SRH- en HI-assays waren de volgende:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=37	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=207
SRH	Serumprotectiepercentage (95% CI)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Serumconversiepercentage (95% CI)*	NA***	48% (41-55)
	Serumconversiefactor (95% CI)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI) ^o	36% (21-54)	25% (19-32)
	Serumconversiepercentage (95% CI) ^o	NA***	19% (14-25)
	Serumconversiefactor (95% CI) ^{oo}	NA***	1,79 (1,56-2,06)

* gemeten met SRH-assay ≥ 25 mm²

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

^o gemeten met HI-assay ≥ 40

^{oo} geometrisch gemiddelde verhoudingen van HI

*** In V87P1: uitgangswaarde niet getest

De MN-resultaten voor de klinische onderzoeken in de tabel hierboven geven respectievelijk een serumprotectiepercentage tegen A/turkey/Turkey/05 van 11% (3-25) tot 30% (24-37) (studie V87P1) tot 30% (24-37) (studie V87P13) en een serumconversiepercentage van 25% (19-31) voor studie V87P13. De MN-resultaten in studie V87P13 gaven een GMR tegen A/turkey/Turkey/05 van 2,01 (1,78-2,26).

Kruisreactieve immuunrespons veroorzaakt door A/turkey/Turkey/1/2005 tegen A/Indonesia/5/2005 en A/Vietnam/1194/2004

Er werd een zeker heterologe immuunrespons tegen A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) in studie V87P11 gedetecteerd na de tweede vaccinatie. Dit wijst op kruisreactiviteit van het clade 2.2.1 vaccin tegen clade 2.1-stammen.

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/Indonesia/5/2005 en A/Vietnam/1194/2004 na de tweede dosis bij volwassenen (van 18 tot en met 60 jaar) en ouderen (≥ 61 jaar), gemeten door SRH- en HI-assays waren de volgende:

Anti-HA-antistof		V87P11 Volwassenen (18-60 jaar) N=182		V87P11 Ouderen (≥61-89 jaar) ^a N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Serumprotectiepercentage (95% CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Serumconversiepercentage (95% CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serumconversiefactor (95% CI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)

Anti-HA-antistof		V87P11 Volwassenen (18-60 jaar) N=182		V87P11 Ouderen (≥61-89 jaar) ^a N=132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
		N=194		N=148	
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serumconversiepercentage (95% CI) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serumconversiefactor (95% CI) ^{oo}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a werkelijk leeftijdsbereik van patiënten in onderzoek

* Serumprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm²

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm² voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm²) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm²)

*** GMR's van SRH

^o gemeten met HI-assay ≥ 40

^{oo} GMR's van HI

De MN-resultaten voor A/Indonesia/5/2005 gaven een serumprotectiepercentage van 38% (31-45) bij volwassenen (18-60 jaar) en 14% (8-20) bij ouderen (≥ 61 jaar) aan; een serumconversiepercentage van 58% (50-65) bij volwassenen en 30% (23-38) bij ouderen en tot slot een GMR van 4,67 (3,95-5,56) bij volwassenen en 2,19 (1,86-2,58) bij ouderen.

De MN-resultaten voor A/Vietnam/1194/2004 gaven een serumprotectiepercentage van 10% (6-16) bij volwassenen (18-60 jaar) en 6% (3-11) bij ouderen (≥ 61 jaar) aan; een serumconversiepercentage van 19% (13-25) bij volwassenen en 7% (4-13) bij ouderen en tot slot een GMR van 1,86 (1,63-2,12) bij volwassenen en 1,33 (1,17-1,51) bij ouderen.

Stimulatie van het immunologisch geheugen met een booster op lange termijn:

Eén vaccinatie met H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans A/Vietnam/1194/2004 leidde tot een sterke en snelle serologische respons bij proefpersonen die 6 tot en met 8 jaar eerder twee doses van een ander vaccin met dezelfde formule maar met de H5N3-stam hadden gekregen.

In een klinisch onderzoek van fase 1 (studie V87P3) kregen volwassen proefpersonen van 18 tot en met 65 jaar aan wie 6 tot en met 8 jaar eerder 2 doses van het H5N3-vaccin /A/Duck/Singapore/97 met MF59-adjuvans werden toegediend 2 booster doses van het H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans A/Vietnam/1194/2004. De SRH-resultaten na de eerste dosis, die een pre-pandemische 'priming' plus een enkele heterologe booster dosis simuleerden, lieten serumprotectie en serumconversiepercentages van 100% (74-100) zien en een 18-voudige toename van het SRH-gebied (GMR).

Andere vaccinatieschema's:

In een klinisch onderzoek dat 4 verschillende vaccinatieschema's evalueerde bij 240 proefpersonen tussen 18 en 60 jaar en die de tweede dosis na 1, 2, 3 of 6 weken na de eerste dosis van het H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans A/Vietnam/1194/2004 kregen, werd bij alle vaccinschemagroepen 3 weken na de 2^e vaccinatie een hoge concentratie antilichamen bereikt, zoals met SRH werd geëvalueerd. De SRH-serumprotectiepercentages varieerden van 86% tot 98%, de serumconversiepercentages van 64% tot 90% en de GMR varieerde van 2,92 tot 4,57. De omvang van de immuunrespons was lager in de groep die de tweede dosis 1 week later kreeg en hoger bij de groepen die schema's hadden met langere intervallen.

Proefpersonen met onderliggende medische en immunosuppressieve aandoeningen:

De immunogeniciteit van H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bij volwassen (18-60 jaar) en oudere proefpersonen (≥ 61 jaar) met onderliggende medische aandoeningen (studie V87_25) of immunosuppressieve aandoeningen (vooral met HIV geïnfecteerde patiënten) (studie V87_26) vergeleken met gezonde volwassenen (18-60 jaar) en ouderen (≥ 61 jaar) werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde, gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken (met een seizoensgebonden trivalente geïnactiveerde subeenheid van influenzavaccin met MF59-adjuvans die als vergelijkingsmiddel was goedgekeurd voor gebruik bij oudere proefpersonen van 65 jaar en ouder). In studie V87_25 en V87_26 waren respectievelijk 96 en 67 proefpersonen ouder dan 70 jaar. In beide onderzoeken werd de immunogeniciteit van H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 na zowel de eerste als de tweede dosis aangetoond door HI-, SRH- en MN-assays.

Het geometrisch gemiddelde gebied*, serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage* en de serumconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, gemeten door een SRH-assay 21 dagen na de tweede dosis, waren als volgt:

Studie V87_25				
	Volwassenen (20- 60 jaar) ^a	Volwassenen (19- 60 jaar) ^a	Ouderen (61-84 jaar) ^a	Ouderen (61-79 jaar) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Medische aandoeningen N=140	Gezond N=57	Medische aandoeningen N=143	Gezond N=57
Geometrisch gemiddeld gebied (95% CI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Serumprotectieperc entage (95% CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serumconversieper centage (95% CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serumconversiefact or (95% CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87_26				
	Volwassenen (20- 60 jaar) ^a	Volwassenen (18-59 jaar) ^a	Ouderen (61-84 jaar) ^a	Ouderen (61-91 jaar) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Verzwakte immunitet N=143	Gezond N=57	Verzwakte immunitet N=139	Gezond N=62
Geometrisch gemiddeld gebied (95% CI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Serumprotectieperc entage (95% CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serumconversieper centage (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serumconversiefact or (95% CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a werkelijk leeftijdsbereik van patiënten in onderzoek

- * gemeten met SRH-assay voor serumprotectie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$, serumconversie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$ voor proefpersonen met een SRH-gebied van $\leq 4 \text{ mm}^2$ bij baseline of een toename van minimaal 50% in SRH-gebied voor proefpersonen met $> 4 \text{ mm}^2$.
- ** geometrische gemiddelde verhoudingen van SRH

De HI-resultaten voor de twee klinische onderzoeken lieten lagere waarden zien dan bij vorige onderzoeken werden gemeld. De serumconversiepercentages tegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005 varieerden van respectievelijk 37,50% tot 43,10% bij gezonde volwassenen en van 19,18% tot 26,47% bij volwassenen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen; de serumconversiepercentages varieerden van 21,43% tot 30,65% bij gezonde oudere proefpersonen en van 24,49% tot 27,86% bij oudere proefpersonen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen. Vergelijkbare trends werden waargenomen voor de serumprotectiepercentages in beide onderzoeken.

De MN-resultaten tegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005 duiden op een serumconversiepercentage van respectievelijk 66,67% bij gezonde volwassenen en varieerden van 33,57% tot 54,14% bij volwassenen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen; serumconversiepercentages varieerden van 24,39% tot 29,03% bij gezonde oudere proefpersonen en van 31,65% tot 39,42% bij oudere proefpersonen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen. Vergelijkbare trends werden waargenomen voor serumprotectiepercentages in beide onderzoeken.

In de beide onderzoeken V87_25 en V87_26 suggereren de lagere antistoffenniveaus (zoals gemeten middels HI-, SRH- en MN-assays) en de afgenomen serumprotectiepercentages bij volwassenen en oudere (≥ 61 jaar) proefpersonen met onderliggende medische of immunosuppressieve aandoeningen dat H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 niet hetzelfde niveau van bescherming tegen A/H5N1-stammen biedt vergeleken met gezonde volwassenen (zie rubriek 4.4). Deze onderzoeken bevatten beperkte gegevens over immunogeniciteit bij proefpersonen met bepaalde onderliggende medische (met name nierinsufficiëntie en perifere cardiovasculaire ziekte) en immunosuppressieve aandoeningen (met name ontvangers van een transplantaat en patiënten die behandeld worden voor kanker). De lagere niveaus van antistoffen en afgenomen serumprotectiepercentages tegen homologe H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 werden, vergeleken met gezonde volwassenen, ook gemeten bij gezonde oudere proefpersonen, hoewel uit eerdere onderzoeken inductie bleek van voldoende immunogene reacties tegen H5N1-stammen (zie hierboven voor informatie over ouderen).

Pediatrische patiënten

De immunogeniciteit van aH5N1 bij pediatrische patiënten is beoordeeld in de onderzoeken V87P6 en V87_30.

Onderzoek V87P6 werd uitgevoerd met een H5N1 A/Vietnam/1194/2004-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans bij 471 kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis van 7,5 microgram toegediend gevolgd door een derde dosis 12 maanden na de eerste dosis. Drie weken na de tweede vaccinatie (dag 43), bereikten alle groepen (d.w.z. in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden, 3 tot en met 8 jaar en 9 tot en met 17 jaar) hoge niveaus antistoffen tegen A/Vietnam/1194/2004 zoals geëvalueerd met SRH- en HI-assays zoals wordt weergegeven in de onderstaande tabel.

		Kinderen (6 tot en met 35 maanden)	Kinderen (3 tot en met 8 jaar)	Adolescenten (9 tot en met 17 jaar)
		N=134	N=91	N=89
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI)* Dag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)

	Serumconversiepercentage (95% CI)** Dag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serumconversiefactor (95% CI)*** Dag 43 tot dag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Serumprotectiepercentage (95% CI)° Dag 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Serumconversiepercentage (95% CI)°° Dag 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Serumconversiefactor (95% CI)°°° Dag 43 tot dag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Serumprotectie gedefinieerd als HI-titer $\geq 1:40$

** Serumconversie gedefinieerd als niet-detecteerbare titer tot $\geq 1:40$, of 4-voudige stijging van een op dag 1 detecteerbare titer

*** Geometrisch gemiddelde verhoudingen van HI

° Serumprotectie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$ voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied $\leq 4 \text{ mm}^2$) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied $> 4 \text{ mm}^2$)

°°° Geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

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

Onderzoek V87_30 was een gerandomiseerd, voor de waarnemer geblindeerd multicenteronderzoek voor bepaling van de immunogeniciteit van zes formuleringen van H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en MF59-adjuvans. In dit onderzoek werden 420 pediatrische proefpersonen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 8 jaar ingedeeld in twee leeftijdscohorten: een leeftijd van 6 tot en met 35 maanden (N=210) en een leeftijd van 3 tot en met 8 jaar (N=210).

Het vaccin werd toegediend met twee afzonderlijke injecties, toegediend met een tussenperiode van 3 weken. Antistofniveaus tegen A/turkey/Turkey/1/2005 werden drie weken na de tweede vaccinatie (dag 43) gemeten met HI- en MN-assays. De immunologische respons voor de goedgekeurde formulering (7,5 microgram HA met 100% MF59-adjuvans, dosis van 0,5 ml) en de onderzoeksformulering met de helft van het antigeengehalte (3,75 microgram HA met 100% MF59-adjuvans, dosis van 0,5 ml) wordt hieronder gegeven.

Formulering		7,5 microgram HA/ 100% MF59-adjuvans		3,75 microgram HA/ 100% MF59-adjuvans	
Leeftijdsgroep		6 tot en met 35 maanden	3 tot en met 8 jaar	6 tot en met 35 maanden	3 tot en met 8 jaar
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI)* Dag 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Serumconversiepercentage (95% CI)** Dag 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)

	Serumconversiefactor (95% CI)*** Dag 43 tot dag 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% met titer $\geq 1:40$ (95% CI) Dag 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serumconversiepercentage (95% CI)** Dag 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serumconversiefactor (95% CI)*** Dag 43 tot dag 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Serumprotectie gedefinieerd als HI-titer $\geq 1:40$

** Serumconversie gedefinieerd als niet-detecteerbare titer tot $\geq 1:40$, of 4-voudige stijging van een op dag 1 detecteerbare titer

*** Geometrisch gemiddelde titerverhoudingen

Immunogeniciteitsresultaten met Focetria H1N1v (studie V111_03):

Het serumprotectiepercentage en het serumconversiepercentage gemeten door de HI-assay en de serumconversiefactor, uitgedrukt als geometrisch gemiddelde van HI voor anti-HA antistof voor H1N1 na toediening van een en twee 7,5 microgram doses Focetria werd bepaald bij 70 kinderen en adolescenten (9 tot en met 17 jaar), 60 kinderen (3 tot en met 8 jaar), 58 kinderen (12 tot en met 35 maanden) en 49 zuigelingen (6 tot en met 11 maanden). In alle bovengenoemde leeftijdsgroepen (zowel in de totale populatie als in de subset serumnegatief op de baseline) werd aan de CHMP immunogeniciteitscriteria voor volwassenen (18 tot en met 60 jaar) voldaan, zowel na de eerste als na de tweede dosis.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Foclivia in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met betrekking tot actieve immunisatie tegen het H5N1-subtype van het influenza A-virus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Foclivia is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”.

Dit betekent dat om wetenschappelijke 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 zo nodig deze SmPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens verkregen met Foclivia en met seizoensinfluenzavaccin dat MF59C.1 als adjuvans bevat duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van herhaalde dosistoxiciteit, lokale verdraagbaarheid, vruchtbaarheid bij vrouwen en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit (tot en met het eind van de borstvoedingsperiode).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

Zie voor het adjuvans rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan 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. Weggooien als het vaccin bevroren is geweest. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml in voorgevulde spuit (type I-glas) met zuiger-stop (broombutylrubber). Verpakkingen van 1 en 10 stuks met of zonder naald. Spuiten zonder naald zijn voorzien van een luerlocksysteem. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorzichtig schudden voor gebruik.

Na het schudden is het normale uiterlijk van Foclivia een melkwitte suspensie.

Voer voorafgaand aan toediening een visuele inspectie van de suspensie uit. Als sprake is van deeltjes en/of een abnormaal uiterlijk moet het vaccin worden afgevoerd.

Wanneer u een voorgevulde spuit zonder naald met een meegeleverd luerlocksysteem gebruikt, verwijdert u de dop van de tip door deze tegen de klok in los te draaien. Na verwijdering van de dop bevestigt u een naald aan de injectiespuit door deze met de klok mee vast te draaien. Zodra de naald vastzit, kunt u de naaldbeschermer verwijderen en het vaccin toedienen.

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

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

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italië

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

EU/1/09/577/001-002
EU/1/09/577/005-006

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 oktober 2009
Datum van laatste verlenging: 27 juni 2014

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/>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Foclivia suspensie voor injectie

Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigeen, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 microgram** per dosering van 0,5 ml

* gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen

** uitgedrukt in microgram haemagglutinine.

Adjuvans MF59C.1 bevat:

Squaleen	9,75 milligram
Polysorbaat 80	1,175 milligram
Sorbitaantrioleaat	1,175 milligram
Natriumcitraat	0,66 milligram
Citroenzuur	0,04 milligram

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

Foclivia kan sporen bevatten van eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycinesulfaat, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide, die worden gebruikt tijdens het productieproces (zie rubriek 4.3).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Melkwhite vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van influenza in een officieel afgekondigde pandemische situatie.

Foclivia dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële richtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen in de leeftijd van 6 maanden en ouder: twee doses (elk 0,5 ml) toedienen met een tussenperiode van 21 dagen.

Er is beperkte ervaring met betrekking tot een derde dosis (booster) toegediend 6 maanden na de eerste dosis (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Het vaccin wordt toegediend met een intramusculaire injectie, bij voorkeur in het anterolaterale aspect van de dij bij zuigelingen of in de regio van de deltaspier van de bovenarm bij oudere personen.

4.3 Contra-indicaties

Eerder opgetreden anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op een van de bestanddelen of op sporenhoeveelheden (eieren, kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycinesulfaat, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide) die in dit vaccin aanwezig zijn.

Het kan in een pandemische situatie echter toch juist zijn om dit vaccin toe te dienen bij personen met een eerder opgetreden anafylaxie, zoals hierboven gedefinieerd, onder voorwaarde dat er in noodgevallen direct reanimatieapparatuur beschikbaar is.

Zie rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Voorzichtigheid is geboden als u dit vaccin toedient aan personen met een bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen en voor residuen (eieren, kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycinesulfaat, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide).

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, dient immunisatie te worden uitgesteld bij patiënten met een febrile ziekte tot de koorts weg is.

Immuungecompromitteerde personen

Immuungecompromitteerde personen, als gevolg van het gebruik van immunosuppressieve therapie, een genetisch defect, HIV-infectie of andere oorzaken, kunnen een verlaagde immuunrespons hebben op actieve immunisatie.

Het vaccin mag in geen enkele omstandigheid intravasculair of intradermaal worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van Foclivia via de subcutane toedieningsweg. Een behandelend arts dient de voordelen en de mogelijke risico's af te wegen van toediening aan personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis die een contra-indicatie is voor intramusculaire toediening, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico van bloedingen.

Bescherming tegen influenza

Er is geen immuuncorrelaat van bescherming vastgesteld voor influenza A (H5N1).

Mogelijk wordt er geen beschermende immuunrespons veroorzaakt in alle gevaccineerden.

Een bepaalde mate van kruisreactieve immuniteit werd waargenomen tegen H5N1-virussen van clades die verschilden van die van de vaccinstam. De mate van bescherming die door H5N1-stammen van andere clades wordt veroorzaakt, is echter onbekend (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens over veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid beschikbaar die de uitwisseling van Foclivia met andere H5N1 monovalente vaccins ondersteunen.

Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn over het optreden bij gebruik van Foclivia, zijn gevallen van convulsie met en zonder koorts gemeld bij personen die waren gevaccineerd met Focetria, een op Foclivia gelijkend H1N1 pandemisch vaccin met MF59.1 als adjuvans.

De meeste febrile convulsies traden op bij pediatrische personen. Sommige gevallen werden waargenomen bij personen met een voorgeschiedenis van epilepsie. Speciale aandacht moet worden gegeven aan personen die lijden aan epilepsie en de arts moet hen (of hun ouders) informeren over de mogelijkheid van het optreden van convulsies (zie rubriek 4.8).

Syncope (flauwvallen) kan optreden na, of zelfs vóór, iedere vaccinatie, als psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verscheidene neurologische verschijnselen, zoals tijdelijke visusstoornissen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens herstel. Het is van belang dat er procedures zijn ter voorkoming van letsel als gevolg van flauwvallen.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Kalium

Dit vaccin bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘kaliumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Foclivia mag gelijktijdig worden toegediend met seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans en immunisatie moet worden uitgevoerd bij verschillende ledematen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdige toediening van Foclivia met andere vaccins dan seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans. Als gelijktijdige toediening van een ander vaccin wordt overwogen, moeten de immunisaties in verschillende ledematen worden uitgevoerd. Men dient erop te letten dat de bijwerkingen dan sterker kunnen zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De beperkte gegevens die werden verzameld bij vrouwen die zwanger werden in de loop van de klinische onderzoeken met Foclivia of andere pandemische vaccins met MF59C.1 als adjuvans waren onvoldoende om informatie te geven over vaccingerelateerde risico's tijdens de zwangerschap.

Er wordt echter geschat dat tijdens de H1N1-pandemie van 2009 meer dan 90.000 vrouwen tijdens hun zwangerschap werden gevaccineerd met Focetria (een H1N1 pandemisch vaccin vergelijkbaar met Foclivia), dat dezelfde hoeveelheid MF59C.1 bevat als Foclivia. Na het in de handel brengen spontaan gemelde bijwerkingen en een interventioneel onderzoek suggereren geen directe of indirecte schadelijke effecten van blootstelling aan Focetria op de zwangerschap. Daarnaast toonden twee grote observatie-onderzoeken, bedoeld voor het beoordelen van de veiligheid van blootstelling aan Focetria tijdens de zwangerschap, geen verhoging van het aantal gevallen van zwangerschapsdiabetes, preeclampsie, abortussen, doodgeboorte, laag geboortegewicht, prematuriteit, neonataal overlijden en aangeboren misvormingen bij bijna 10.000 gevaccineerde zwangere vrouwen en hun nakomelingen, vergeleken met niet-gevaccineerde controles.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de voordelen en mogelijke risico's afwegen van toediening van Foclivia aan zwangere vrouwen, rekening houdende met officiële aanbevelingen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Foclivia in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. De mogelijke voordelen en risico's voor de moeder en de zuigeling moeten worden overwogen voordat Foclivia wordt toegediend.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens. Een studie bij vrouwelijke konijnen wees niet op reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit van Foclivia (zie rubriek 5.3). De mannelijke vruchtbaarheid is bij dieren niet onderzocht.

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

Foclivia heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Enkele van de in rubriek 4.8 genoemde effecten kunnen echter tijdelijk van invloed zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van het H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans (7,5 of 15 microgram haemagglutinine, HA) dat de A/turkey/Turkey/1/2005- of de A/Vietnam/1194/2004-stam bevat, is bij gezonde proefpersonen geëvalueerd in negen klinische onderzoeken met 5055 volwassenen, ouderen en kinderen. Er waren 4041 volwassen proefpersonen van 18 tot en met 60 jaar en 540 oudere proefpersonen van 61 jaar en ouder. Bij de pediatrische patiënten waren er 214 proefpersonen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden, 167 proefpersonen in de leeftijd van 3 tot en met 8 jaar en 93 proefpersonen in de leeftijd van 9 tot en met 17 jaar.

Het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar voor alle volwassen, oudere en pediatrische patiënten.

Klinische onderzoeken met 383 proefpersonen die het geadjuveerde MF59C.1-vaccin met een H1N1-, H5N3- of H9N2-stam kregen, lieten een vergelijkbaar veiligheidsprofiel zien met dat bij de onderzoeken met H5N1.

Ongeacht de antigenendosis, het antigenesubtype of de leeftijdsgroep waren de meeste lokale en systemische bijwerkingen na toediening van korte duur, waarbij het eerste optreden kort na het tijdstip van vaccinatie was, en waren ze licht of matig van ernst. In alle onderzoeken werd een algemene trend vastgesteld van minder gedane meldingen van lokale bijwerkingen na de tweede vaccinatie in vergelijking met de eerste injectie.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bij volwassenen van 18 tot en met 60 jaar waren de frequentst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatspijn (59%), myalgie (34%), hoofdpijn (26%), injectieplaatsroodheid (24%), vermoeidheid (24%), injectieplaatsverharding (21%), zwelling van injectieplaats (15%), koude rillingen (13%) en malaise (13%).

Bij oudere proefpersonen (≥ 61 jaar) waren de frequentst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatspijn (35%), myalgie (24%), injectieplaatsroodheid (17%), hoofdpijn (16%), koude rillingen (12%), vermoeidheid (10%) en malaise (10%).

Bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot en met 17 jaar waren de frequentst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatspijn (95%), hoofdpijn (61%), myalgie (60%), vermoeidheid (41%), injectieplaatsroodheid (60%), injectieplaatsverharding (34%), zwelling van

injectieplaats (34%), malaise (32%), nausea (25%), zweten (18%), koude rillingen (19%), diarree (18%) en injectieplaatssecchymose (16%).

Bij zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden waren de frequentst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatsroodheid (62%), prikkelbaarheid (57%), gevoeligheid (55%), ongebruikelijk huilen (48%), slaperigheid (45%), injectieplaatsverharding (38%), zwelling van injectieplaats (37%), verandering in eetgewoonten (36%), diarree (34%), koorts (27%), injectieplaatssecchymose (19%), braken (10%), zweten (10%) en ongebruikelijk zweten (10%).

De bij navraag en de spontaan gemelde bijwerkingen na een vaccinatiedosis (d.w.z. de eerste, tweede of booster) voor personen van alle leeftijden zijn naar de MedDRA-frequentieconventie en -systeem/orgaanklasse ingedeeld:

Zeër 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 ($< 1/10.000$).

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Zeër vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verandering in eetgewoonten ¹	Verlies van eetlust		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea ² , diarree ² , braken ²			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zweten ² , ongebruikelijk zweten ¹		Urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Myalgie	Artralgie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zwelling van injectieplaats, injectieplaatspijn, injectieplaatsgevoeligheid ¹ , injectieplaatsverharding, injectieplaatsroodheid, injectieplaatssecchymose ² , vermoeidheid, koude rillingen/rillingen, malaise, slaperigheid ¹ , prikkelbaarheid ¹ , ongebruikelijk huilen ¹ , koorts ³	Injectieplaats-hemorragie		

¹ Alleen gemeld bij pediatrische proefpersonen van 6-35 maanden

² Gemeld als 'vaak' bij volwassenen (18-60 jaar) en ouderen (≥ 61 jaar)

³ Gemeld als 'zeer vaak' bij alleen pediatrische proefpersonen van 6 maanden tot en met 8 jaar. Gemeld als 'vaak' bij adolescenten en volwassenen in de leeftijd van 9-60 jaar en als 'soms' bij ouderen (≥ 61 jaar)

De meerderheid van deze reacties verdwijnt doorgaans binnen 3 dagen zonder behandeling.

Klinische onderzoeken bij speciale patiënten

Bijwerkingen bij speciale patiënten zijn geëvalueerd in twee klinische onderzoeken, V87_25 en V87_26, met volwassenen (18-60 jaar) en oudere (≥ 61 jaar) proefpersonen die gezond waren of die onderliggende medische aandoeningen of immunosuppressieve aandoeningen hadden.

In de studies V87_25 en V87_26 was de veiligheid van H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bij gezonde volwassenen en oudere proefpersonen in overeenstemming met bestaande veiligheidsgegevens uit eerdere klinische onderzoeken. Bij proefpersonen met een verzwakte immuniteit van 18 tot en met 60 jaar werden echter iets hogere percentages voor nausea (13,0%) gemeld. Daarnaast werden hogere percentages voor artralgie (tot 23,3%) gemeld bij zowel volwassenen als oudere proefpersonen met een zwakke immuniteit of met onderliggende medische aandoeningen.

De volgende bij navraag gemelde bijwerkingen werden aanvullend verzameld in deze twee studies en met de volgende frequenties gemeld bij alle proefpersonen in de studies die H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 kregen, ongeacht hun leeftijd of gezondheidstoestand: diarree (tot 11,9%), gebrek aan eetlust (tot 10,9%) en braken (tot 1,7%). In beide studies werden door proefpersonen met onderliggende medische en immunosuppressieve aandoeningen hogere frequenties van diarree, gebrek aan eetlust en braken gemeld vergeleken met gezonde proefpersonen (ongeacht de leeftijd).

- Post-marketing bewaking

Er zijn geen gegevens uit postmarketingervaring voor Foclivia.

Naast de bijwerkingen die vermeld worden uit klinische onderzoeken, zijn de volgende bijwerkingen gemeld uit postmarketingsurveillance met H1N1v (goedgekeurd voor gebruik vanaf de leeftijd van 6 maanden tijdens de influenzapandemie van 2009, en dat hetzelfde MF59-adjuvans bevat en met hetzelfde proces wordt vervaardigd als dat van Foclivia).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Lymfadenopathie

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties, anafylaxie waaronder dyspneu, bronchospasme, larynxoedeem, in zeldzame gevallen leidend tot shock

Zenuwstelselaandoeningen

Duizeligheid, somnolentie, syncope, presyncope, neuralgie, paresthesie, convulsies en neuritis

Hartaandoeningen

Palpitatie, tachycardie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Hoesten

Maagdarmsstelselaandoeningen

Abdominale pijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Gegeneraliseerde huidreacties, waaronder pruritus, niet-specifieke huiduitslag, angio-oedeem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Spierzwakte, pijn in extremiteiten

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Asthenie

De volgende aanvullende bijwerkingen werden gemeld in postmarketingsurveillance met trivalente seizoensvaccins zonder adjuvans bij alle leeftijdsgroepen en met een seizoensgebonden trivalente subeenheid van influenzavaccin met MF59-adjuvans dat door oudere patiënten van 65 jaar en ouder mag worden gebruikt:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Trombocytopenie (in enkele gevallen reversibel aantal bloedplaatjes van minder dan 5000/mm³)

Zenuwstelselaandoeningen

Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis en Guillain-Barré-syndroom

Bloedvataandoeningen

Vasculitis die gepaard kan gaan met voorbijgaande nieraandoeningen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Erythema multiforme

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Uitgebreide zwelling van geïnjecteerde ledemaat die meer dan één week aanhoudt, cellulitis-achtige reactie op de injectieplaats (enkele gevallen van zwelling, pijn en roodheid die groter zijn dan 10 cm en langer dan 1 week aanhouden)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: influenzavaccin, ATC-code: J07BB02

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Pandemische paraatheidsvaccins 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 naïef is. De gegevens die met een pandemisch paraatheidsvaccin worden verkregen, zullen een vaccinatiestrategie ondersteunen die waarschijnlijk gebruikt gaat worden voor het pandemisch vaccin: gegevens over de klinische werkzaamheid en veiligheid die worden verkregen met pandemische paraatheidsvaccins zijn relevant voor de pandemische vaccins.

Immuunrespons op H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans dat de A/Vietnam/1194/2004- of de A/turkey/Turkey/1/2005-stam bevat.

Volwassenen (in de leeftijd van 18 tot en met 60 jaar)

Er werd een fase II klinisch onderzoek (V87P1) uitgevoerd met H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans dat A/Vietnam/1194/2004 bevat bij 312 gezonde volwassenen. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis vaccin met 7,5 microgram haemagglutinine (HA)/dosis toegediend aan 156 personen. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij 149 proefpersonen.

In een klinisch fase III-onderzoek (V87P13) werden 2693 volwassen proefpersonen geïncludeerd en 2566 kregen twee keer een dosis H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans met A/Vietnam/1194/2004 7,5 microgram HA/dosis toegediend met een interval van drie weken. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij een subset (N=197) van proefpersonen.

In een derde klinisch onderzoek (V87P11) kregen 194 volwassenen twee doses H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans met A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 microgram HA/dosis toegediend, met een interval van drie weken. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij 182 proefpersonen.

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bij de volwassenen gemeten door Single Radial Haemolysis (SRH) waren als volgt:

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=182
Serumprotectiepercentage (95% CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Serumconversiepercentage (95% CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Serumconversiefactor (95% CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=128	-
Uitgangswaarde serumstatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Serumprotectiepercentage (95% CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Serumconversiepercentage (95% CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Serumconversiefactor (95% CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Serumprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm²

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm² voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm²) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm²)

*** geometrisch gemiddelde verhoudingen (GMR's) van SRH

Microneutralisatie (MN)-resultaten tegen A/Vietnam/1194/2004 (studies V87P1 en V87P13) tonen een serumprotectie- en serumconversiepercentage aan dat respectievelijk varieert van 67% (60-74)

tot 85% (78-90) en 65% (58-72) tot 83% (77-89). De immuunrespons op de vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten verkregen met SRH.

In studie V87P11 geven de MN-resultaten tegen homoloog A/turkey/Turkey/1/2005 respectievelijk een serumprotectie- en serumconversiepercentage van 85% (79-90) en 93% (89-96). De immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

De persistentie van antistoffen na primaire vaccinatie werd in deze populatie geëvalueerd door haemagglutinatiëremming (HI), SRH- en MN-assays. In vergelijking met het niveau antistoffen verkregen op dag 43 na voltooiing van de primaire vaccinatieschema's, waren de antistofniveaus op dag 202 met 1/5 tot 1/2 gereduceerd ten opzichte van hun vorige niveaus.

Ouderen (≥ 61 jaar)

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA antistoffen tegen H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans (A/Vietnam 1194/2004 en A/turkey/Turkey/1/2005) bij personen van 61 jaar en ouder (een beperkt aantal personen was ouder dan 70 jaar; N=123) gemeten door de SRH-assay in twee klinische studies waren als volgt:

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=132 ^c
Serumprotectiepercentage (95% CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Serumconversiepercentage (95% CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Serumconversiefactor (95% CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=143
Uitgangswaarde serumstatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Serumprotectiepercentage (95% CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Serumconversiepercentage (95% CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Serumconversiefactor (95% CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a Leeftijd 62-88 jaar; ^b leeftijd 61-68 jaar; ^c leeftijd 61-89 jaar

* Serumprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm²

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm² voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm²) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm²)

*** GMR's van SRH

MN-resultaten tegen A/Vietnam/1194/2004 (studies V87P1 en V87P13) tonen een serumprotectie- en serumconversiepercentage aan dat respectievelijk varieert van 57% (50-64) tot 79% (68-87) en 55% (48-62) tot 58% (47-69). De MN-resultaten waren vergelijkbaar met de SHR-resultaten en toonden een sterke immuunrespons na voltooiing van de primaire vaccinatierreeks bij een populatie van ouderen.

In studie V87P11 geven de MN-resultaten tegen homoloog A/turkey/Turkey/1/2005 respectievelijk een serumprotectie- en serumconversiepercentage van 68% (59-75) en 81% (74-87). De

immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

HI-, SRH- en MN-tests toonden aan dat persistentie van antistoffen na de eerste vaccinatie bij deze populatie op dag 202 was gedaald van $\frac{1}{2}$ tot $\frac{1}{5}$ van hun post-vaccinatie-niveau in vergelijking met dag 43 na de afronding van de primaire schema's. Tot 50% (N=33) van de ouderen met een leeftijd van 62 tot en met 88 jaar geïmmuniseerd met H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans met A/Vietnam/1194/2004 in studie V87P1 was serumbeschermend na zes maanden.

Een derde (booster) dosis H5N1 vaccin gecombineerd met MF59C.1, werd 6 maanden na de primaire vaccinatiereeks toegediend. De resultaten van de SRH-test worden hieronder weergegeven.

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 A/Vietnam 1194/2004 gemeten door middel van de SRH-test waren als volgt:

	Studie V87P1 Volwassenen A/Vietnam/1194/2004 4 booster na 2 ^{de} dosis	Studie V87P2 Volwassenen A/Vietnam/1194/2004 4 booster na 2 ^e dosis	Studie V87P1 Ouderen A/Vietnam/1194/2004 4 booster na 2 ^{de} dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Serumprotectie-percentag (95% CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Serumconversie-percentag e (95% CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Serumconversie-factor (95% CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Serumprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm²

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm² voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm²) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm²)

*** GMR's van SRH

- Ondersteunende gegevens voor populaties van volwassenen en ouderen

In twee dosisbepalende studies kregen 80 volwassenen een pandemisch adjuvans paraatheidsvaccin (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 microgram 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 microgram serumconversie had. Het geadjuveerd vaccin bleek ook antistoffen te induceren die kruisbescherming gaven tegen de H5N1-stammen die in 2003 en 2004 werden geïsoleerd en die enige antigenen 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 microgram HA/dosis). De serologische responsen die werden verkregen met de HI-assay lieten zien dat 92% van de proefpersonen serumprotectie bereikte en 75% na twee injecties met 7,5 microgram serumconversie had.

Kruisreactiviteit

Kruisreactieve immuunrespons veroorzaakt door H5N1 A/Vietnam/1194/2004 tegen A/turkey/Turkey/1/2005 en A/Indonesia/5/2005

Volwassenen (18-60 jaar)

Er werd een zeker heterologe immuunrespons tegen A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clade 2.2.1) en A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) gedetecteerd na de tweede en derde vaccinatie. Dit wijst op kruisreactiviteit van het clade 1 vaccin tegen clade 2-stammen.

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 na de tweede dosis bij volwassenen van 18 tot en met 60 jaar, gemeten door SRH- en HI-assays waren de volgende:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=70	Studie V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=60	Studie V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=30	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=197
SRH	Serumprotectiepercentage (95% CI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Serumprotectiepercentage (95% CI)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Serumconversiefactor (95% CI)***	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Serumprotectiepercentage (95% CI)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Serumconversiefactor (95% CI)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Serumprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm²

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm² voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm²) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm²)

*** GMR's van SRH

† In V87P1: uitgangswaarde niet getest

° gemeten met HI-assay ≥ 40

°° GMR's van HI

De MN-resultaten voor de klinische onderzoeken V87P12, V87P3 en V87P13 in de tabel hierboven geven respectievelijk een serumprotectiepercentage en serumconversiepercentage tegen A/turkey/Turkey/2005 van 10% (2-27) tot 39% (32-46) en 10% (2-27) tot 36% (29-43) aan. De MN-resultaten gaven een GMR tegen A/turkey/Turkey/2005 van 1,59 tot 2,95 aan.

Ouderen (≥ 61 jaar)

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage* en de serumconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkey/Turkey/05 na de tweede dosis bij oudere proefpersonen ≥ 61 jaar, gemeten door SRH- en HI-assays waren de volgende:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=37	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=207
SRH	Serumprotectiepercentage (95% CI)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Serumconversiepercentage (95% CI)*	NA***	48% (41-55)
	Serumconversiefactor (95% CI)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI) ^o	36% (21-54)	25% (19-32)
	Serumconversiepercentage (95% CI) ^o	NA***	19% (14-25)
	Serumconversiefactor (95% CI) ^{oo}	NA***	1,79 (1,56-2,06)

* gemeten met SRH-assay ≥ 25 mm²

** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

^o gemeten met HI-assay ≥ 40

^{oo} geometrisch gemiddelde verhoudingen van HI

*** In V87P1: uitgangswaarde niet getest

De MN-resultaten voor de klinische onderzoeken in de tabel hierboven geven respectievelijk een serumprotectiepercentage tegen A/turkey/Turkey/05 van 11% (3-25) tot 30% (24-37) (studie V87P1) tot 30% (24-37) (studie V87P13) en een serumconversiepercentage van 25% (19-31) voor studie V87P13. De MN-resultaten in studie V87P13 gaven een GMR tegen A/turkey/Turkey/05 van 2,01 (1,78-2,26).

Kruisreactieve immuunrespons veroorzaakt door A/turkey/Turkey/1/2005 tegen A/Indonesia/5/2005 en A/Vietnam/1194/2004

Er werd een zeker heterologe immuunrespons tegen A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) in studie V87P11 gedetecteerd na de tweede vaccinatie. Dit wijst op kruisreactiviteit van het clade 2.2.1 vaccin tegen clade 2.1-stammen.

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/Indonesia/5/2005 en A/Vietnam/1194/2004 na de tweede dosis bij volwassenen (van 18 tot en met 60 jaar) en ouderen (≥ 61 jaar), gemeten door SRH- en HI-assays waren de volgende:

Anti-HA-antistof		V87P11 Volwassenen (18-60 jaar) N=182		V87P11 Ouderen (≥61-89 jaar) ^a N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Serumprotectiepercentage (95% CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Serumconversiepercentage (95% CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serumconversiefactor (95% CI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serumconversiepercentage (95% CI) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serumconversiefactor (95% CI) ^{oo}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a werkelijk leeftijdsbereik van patiënten in onderzoek

* Serumprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm²

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm² voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm²) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm²)

*** GMR's van SRH

^o gemeten met HI-assay ≥ 40

^{oo} GMR's van HI

De MN-resultaten voor A/Indonesia/5/2005 gaven een serumprotectiepercentage van 38% (31-45) bij volwassenen (18-60 jaar) en 14% (8-20) bij ouderen (≥ 61 jaar) aan; een serumconversiepercentage van 58% (50-65) bij volwassenen en 30% (23-38) bij ouderen en tot slot een GMR van 4,67 (3,95-5,56) bij volwassenen en 2,19 (1,86-2,58) bij ouderen.

De MN-resultaten voor A/Vietnam/1194/2004 gaven een serumprotectiepercentage van 10% (6-16) bij volwassenen (18-60 jaar) en 6% (3-11) bij ouderen (≥ 61 jaar) aan; een serumconversiepercentage van 19% (13-25) bij volwassenen en 7% (4-13) bij ouderen en tot slot een GMR van 1,86 (1,63-2,12) bij volwassenen en 1,33 (1,17-1,51) bij ouderen.

Stimulatie van het immunologisch geheugen met een booster op lange termijn:

Eén vaccinatie met H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans A/Vietnam/1194/2004 leidde tot een sterke en snelle serologische respons bij proefpersonen die 6 tot en met 8 jaar eerder twee doses van een ander vaccin met dezelfde formule maar met de H5N3-stam hadden gekregen.

In een klinisch onderzoek van fase 1 (studie V87P3) kregen volwassen proefpersonen van 18 tot en met 65 jaar aan wie 6 tot en met 8 jaar eerder 2 doses van het H5N3-vaccin /A/Duck/Singapore/97 met MF59-adjuvans werden toegediend 2 booster doses van het H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans A/Vietnam/1194/2004. De SRH-resultaten na de eerste dosis, die een pre-pandemische 'priming' plus een enkele heterologe booster dosis simuleerden, lieten serumprotectie en serumconversiepercentages van 100% (74-100) zien en een 18-voudige toename van het SRH-gebied (GMR).

Andere vaccinatieschema's:

In een klinisch onderzoek dat 4 verschillende vaccinatieschema's evalueerde bij 240 proefpersonen tussen 18 en 60 jaar en die de tweede dosis na 1, 2, 3 of 6 weken na de eerste dosis van het H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans A/Vietnam/1194/2004 kregen, werd bij alle vaccinschemagroepen 3 weken na de 2^e vaccinatie een hoge concentratie antilichamen bereikt, zoals met SRH werd geëvalueerd. De SRH-serumprotectiepercentages varieerden van 86% tot 98%, de serumconversiepercentages van 64% tot 90% en de GMR varieerde van 2,92 tot 4,57. De omvang van de immunrespons was lager in de groep die de tweede dosis 1 week later kreeg en hoger bij de groepen die schema's hadden met langere intervallen.

Proefpersonen met onderliggende medische en immunosuppressieve aandoeningen:

De immunogeniciteit van H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bij volwassenen (18-60 jaar) en oudere proefpersonen (≥ 61 jaar) met onderliggende medische aandoeningen (studie V87_25) of immunosuppressieve aandoeningen (vooral met HIV geïnfecteerde patiënten) (studie V87_26) vergeleken met gezonde volwassenen (18-60 jaar) en ouderen (≥ 61 jaar) werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde, gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken (met een seizoensgebonden trivalente geïnactiveerde subeenheid van influenzavaccin met MF59-adjuvans die als vergelijkingsmiddel was goedgekeurd voor gebruik bij oudere proefpersonen van 65 jaar en ouder). In studie V87_25 en V87_26 waren respectievelijk 96 en 67 proefpersonen ouder dan 70 jaar. In beide onderzoeken werd de immunogeniciteit van H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 na zowel de eerste als de tweede dosis aangetoond door HI-, SRH- en MN-assays.

Het geometrisch gemiddelde gebied*, serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage* en de serumconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, gemeten door een SRH-assay 21 dagen na de tweede dosis, waren als volgt:

Studie V87_25				
	Volwassenen (20- 60 jaar) ^a	Volwassenen (19- 60 jaar) ^a	Ouderen (61-84 jaar) ^a	Ouderen (61-79 jaar) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Medische aandoeningen N=140	Gezond N=57	Medische aandoeningen N=143	Gezond N=57
Geometrisch gemiddeld gebied (95% CI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Serumprotectieperc entage (95% CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serumconversieper centage (95% CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serumconversiefact or (95% CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87_26				
	Volwassenen (20- 60 jaar) ^a	Volwassenen (18-59 jaar) ^a	Ouderen (61-84 jaar) ^a	Ouderen (61-91 jaar) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Verzwakte immunitet N=143	Gezond N=57	Verzwakte immunitet N=139	Gezond N=62
Geometrisch gemiddeld gebied (95% CI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)

Serumprotectiepercentage (95% CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serumconversiepercentage (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serumconversiefactor (95% CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a werkelijk leeftijdsbereik van patiënten in onderzoek

* gemeten met SRH-assay voor serumprotectie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$, serumconversie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$ voor proefpersonen met een SRH-gebied van $\leq 4 \text{ mm}^2$ bij baseline of een toename van minimaal 50% in SRH-gebied voor proefpersonen met $> 4 \text{ mm}^2$.

** geometrische gemiddelde verhoudingen van SRH

De HI-resultaten voor de twee klinische onderzoeken lieten lagere waarden zien dan bij vorige onderzoeken werden gemeld. De serumconversiepercentages tegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005 varieerden van respectievelijk 37,50% tot 43,10% bij gezonde volwassenen en van 19,18% tot 26,47% bij volwassenen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen; de serumconversiepercentages varieerden van 21,43% tot 30,65% bij gezonde oudere proefpersonen en van 24,49% tot 27,86% bij oudere proefpersonen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen. Vergelijkbare trends werden waargenomen voor de serumprotectiepercentages in beide onderzoeken.

De MN-resultaten tegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005 duiden op een serumconversiepercentage van respectievelijk 66,67% bij gezonde volwassenen en varieerden van 33,57% tot 54,14% bij volwassenen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen; serumconversiepercentages varieerden van 24,39% tot 29,03% bij gezonde oudere proefpersonen en van 31,65% tot 39,42% bij oudere proefpersonen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen. Vergelijkbare trends werden waargenomen voor serumprotectiepercentages in beide onderzoeken.

In de beide onderzoeken V87_25 en V87_26 suggereren de lagere antistoffenniveaus (zoals gemeten middels HI-, SRH- en MN-assays) en de afgenomen serumprotectiepercentages bij volwassenen en oudere (≥ 61 jaar) proefpersonen met onderliggende medische of immunosuppressieve aandoeningen dat H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 niet hetzelfde niveau van bescherming tegen A/H5N1-stammen biedt vergeleken met gezonde volwassenen (zie rubriek 4.4). Deze onderzoeken bevatten beperkte gegevens over immunogeniciteit bij proefpersonen met bepaalde onderliggende medische (met name nierinsufficiëntie en perifere cardiovasculaire ziekte) en immunosuppressieve aandoeningen (met name ontvangers van een transplantaat en patiënten die behandeld worden voor kanker). De lagere niveaus van antistoffen en afgenomen serumprotectiepercentages tegen homologe H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 werden, vergeleken met gezonde volwassenen, ook gemeten bij gezonde oudere proefpersonen, hoewel uit eerdere onderzoeken inductie bleek van voldoende immunogene reacties tegen H5N1-stammen (zie hierboven voor informatie over ouderen).

Pediatrische patiënten

De immunogeniciteit van aH5N1 bij pediatrische patiënten is beoordeeld in de onderzoeken V87P6 en V87_30.

Onderzoek V87P6 werd uitgevoerd met een H5N1 A/Vietnam/1194/2004-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans bij 471 kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis van 7,5 microgram toegediend gevolgd door een derde dosis 12 maanden na de eerste dosis. Drie weken na de tweede vaccinatie (dag 43). bereikten alle groepen (d.w.z. in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden, 3 tot en met 8 jaar en 9 tot en met 17 jaar) hoge niveaus antistoffen tegen A/Vietnam/1194/2004 zoals geëvalueerd met SRH- en HI-assays zoals wordt weergegeven in de onderstaande tabel.

		Kinderen (6 tot en met 35 maanden)	Kinderen (3 tot en met 8 jaar)	Adolescenten (9 tot en met 17 jaar)
		N=134	N=91	N=89
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI)* Dag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serumconversiepercentage (95% CI)** Dag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serumconversiefactor (95% CI)*** Dag 43 tot dag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Serumprotectiepercentage (95% CI)° Dag 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Serumconversiepercentage (95% CI) Dag 43°°	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Serumconversiefactor (95% CI)°°° Dag 43 tot dag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Serumprotectie gedefinieerd als HI-titer $\geq 1:40$

** Serumconversie gedefinieerd als niet-detecteerbare titer tot $\geq 1:40$, of 4-voudige stijging van een op dag 1 detecteerbare titer

*** Geometrisch gemiddelde verhoudingen van HI

° Serumprotectie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$ voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied $\leq 4 \text{ mm}^2$) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied $> 4 \text{ mm}^2$)

°°° Geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

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

Onderzoek V87_30 was een gerandomiseerd, voor de waarnemer geblindeerd multicenteronderzoek voor bepaling van de immunogeniciteit van zes formuleringen van H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en MF59-adjuvans. In dit onderzoek werden 420 pediatrische proefpersonen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 8 jaar ingedeeld in twee leeftijdscohorten: een leeftijd van 6 tot en met 35 maanden (N=210) en een leeftijd van 3 tot en met 8 jaar (N=210).

Het vaccin werd toegediend met twee afzonderlijke injecties, toegediend met een tussenperiode van 3 weken. Antistofniveaus tegen A/turkey/Turkey/1/2005 werden drie weken na de tweede vaccinatie (dag 43) gemeten met HI- en MN-assays. De immunologische respons voor de goedgekeurde formulering (7,5 microgram HA met 100% MF59-adjuvans, dosis van 0,5 ml) en de onderzoeksformulering met de helft van het antigeengehalte (3,75 microgram HA met 100% MF59-adjuvans, dosis van 0,5 ml) wordt hieronder gegeven.

Formulering		7,5 microgram HA/ 100% MF59-adjuvans		3,75 microgram HA/ 100% MF59-adjuvans	
Leeftijdsgroep		6 tot en met 35 maanden	3 tot en met 8 jaar	6 tot en met 35 maanden	3 tot en met 8 jaar
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI)*	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)

	Dag 43				
	Serumconversiepercentage (95% CI)** Dag 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Serumconversiefactor (95% CI)*** Dag 43 tot dag 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% met titer $\geq 1:40$ (95% CI) Dag 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serumconversiepercentage (95% CI)** Dag 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serumconversiefactor (95% CI)*** Dag 43 tot dag 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Serumprotectie gedefinieerd als HI-titer $\geq 1:40$

** Serumconversie gedefinieerd als niet-detecteerbare titer tot $\geq 1:40$, of 4-voudige stijging van een op dag 1 detecteerbare titer

*** Geometrisch gemiddelde titerverhoudingen

Immunogeniciteitsresultaten met Focetria H1N1v (studie V111_03):

Het serumprotectiepercentage en het serumconversiepercentage gemeten door de HI-assay en de serumconversiefactor, uitgedrukt als geometrisch gemiddelde van HI voor anti-HA antistof voor H1N1 na toediening van een en twee 7,5 microgram doses Focetria werd bepaald bij 70 kinderen en adolescenten (9 tot en met 17 jaar), 60 kinderen (3 tot en met 8 jaar), 58 kinderen (12 tot en met 35 maanden) en 49 zuigelingen (6 tot en met 11 maanden). In alle bovengenoemde leeftijdsgroepen (zowel in de totale populatie als in de subset serumnegatief op de baseline) werd aan de CHMP immunogeniciteitscriteria voor volwassenen (18 tot en met 60 jaar) voldaan, zowel na de eerste als na de tweede dosis.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Foclivia in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met betrekking tot actieve immunisatie tegen het H5N1-subtype van het influenza A-virus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

Foclivia is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”.

Dit betekent dat om wetenschappelijke 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 zo nodig deze SmPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens verkregen met Foclivia en met seizoensinfluenzavaccin dat MF59C.1 als adjuvans bevat duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van herhaalde dosistoxiciteit, lokale verdraagbaarheid, vruchtbaarheid bij vrouwen en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit (tot en met het eind van de borstvoedingsperiode).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

Zie voor het adjuvans rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan 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. Weggooien als het vaccin bevroren is geweest. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml in injectieflacon met enkele dosis (type I-glas) met stop (halobutylrubber). Verpakkingen van 10 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorzichtig schudden voor gebruik.

Na het schudden is het normale uiterlijk van Foclivia een melkwitte suspensie.

Voer voorafgaand aan toediening een visuele inspectie van de suspensie uit. Als sprake is van deeltjes en/of een abnormaal uiterlijk moet het vaccin worden afgevoerd.

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

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italië

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

EU/1/09/577/003

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 oktober 2009
Datum van laatste verlenging: 27 juni 2014

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/>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Foclivia suspensie voor injectie in multidosisflacon
Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigeen, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 microgram** per dosering van 0,5 ml

* gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen

** uitgedrukt in microgram haemagglutinine.

Adjuvans MF59C.1 bevat:

Squaleen	9,75 milligram
Polysorbaat 80	1,175 milligram
Sorbitaantrioleaat	1,175 milligram
Natriumcitraat	0,66 milligram
Citroenzuur	0,04 milligram

Hulpstoffen:

Thiomersal	0,05 milligram
------------	----------------

Dit is een houder die meerdere doses bevat. Zie rubriek 6.5 voor het aantal doses per injectieflacon.

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

Foclivia kan sporen bevatten van eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycinesulfaat, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide, die worden gebruikt tijdens het productieproces (zie rubriek 4.3).

Voor de 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.
Foclivia dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële richtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen in de leeftijd van 6 maanden en ouder: twee doses (elk 0,5 ml) toedienen met een tussenperiode van 21 dagen.

Er is beperkte ervaring met betrekking tot een derde dosis (booster) toegediend 6 maanden na de eerste dosis (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Pediatrische patiënten

Gegevens bij personen van kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 178 jaar worden beschreven in rubriek 5.1.

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

Wijze van toediening

Het vaccin wordt toegediend met een intramusculaire injectie, bij voorkeur in het anterolaterale aspect van de dij bij zuigelingen of in de regio van de deltaspier van de bovenarm bij oudere personen.

4.3 Contra-indicaties

Eerder opgetreden anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op een van de bestanddelen of op sporenhoeveelheden (eieren, kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycinesulfaat, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide) die in dit vaccin aanwezig zijn.

Het kan in een pandemische situatie echter toch juist zijn om dit vaccin toe te dienen bij personen met een eerder opgetreden anafylaxie, zoals hierboven gedefinieerd, onder voorwaarde dat er in noodgevallen direct reanimatieapparatuur beschikbaar is.
Zie rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Voorzichtigheid is geboden als u dit vaccin toedient aan personen met een bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor thiomersal en voor residuen (eieren, kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycinesulfaat, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide).

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, dient immunisatie te worden uitgesteld bij patiënten met een febrile ziekte tot de koorts weg is.

Immuungecompromitteerde personen

Immuungecompromitteerde personen, als gevolg van het gebruik van immunosuppressieve therapie, een genetisch defect, HIV-infectie of andere oorzaken, kunnen een verlaagde immuunrespons hebben op actieve immunisatie.

Het vaccin mag in geen enkele omstandigheid intravasculair of intradermaal worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van Foclivia via de subcutane toedieningsweg. Een behandelend arts dient de voordelen en de mogelijke risico's af te wegen van toediening aan personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis die een contra-indicatie is voor intramusculaire toediening, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico van bloedingen.

Bescherming tegen influenza

Er is geen immuuncorrelaat van bescherming vastgesteld voor influenza A (H5N1). Mogelijk wordt er geen beschermende immuunrespons veroorzaakt in alle gevaccineerden.

Een bepaalde mate van kruisreactieve immuniteit werd waargenomen tegen H5N1-virussen van clades die verschilden van die van de vaccinstam. De mate van bescherming die door H5H1-stammen van andere clades wordt veroorzaakt, is echter onbekend (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens over veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid beschikbaar die de uitwisseling van Foclivia met andere H5N1 monovalente vaccins ondersteunen.

Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn over het optreden bij gebruik van Foclivia, zijn gevallen van convulsie met en zonder koorts gemeld bij personen die waren gevaccineerd met Focetria, een op Foclivia gelijkend H1N1 pandemisch vaccin met MF59.1 als adjuvans.

De meeste febrile convulsies traden op bij pediatrische personen. Sommige gevallen werden waargenomen bij personen met een voorgeschiedenis van epilepsie. Speciale aandacht moet worden gegeven aan personen die lijden aan epilepsie en de arts moet hen (of hun ouders) informeren over de mogelijkheid van het optreden van convulsies (zie rubriek 4.8).

Syncope (flauwvallen) kan optreden na, of zelfs vóór, iedere vaccinatie, als psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verscheidene neurologische verschijnselen, zoals tijdelijke visusstoornissen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens herstel. Het is van belang dat er procedures zijn ter voorkoming van letsel als gevolg van flauwvallen.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Kalium

Dit vaccin bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Foclivia mag gelijktijdig worden toegediend met seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans en immunisatie moet worden uitgevoerd bij verschillende ledematen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdige toediening van Foclivia met andere vaccins dan seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans. Als gelijktijdige toediening van een ander vaccin wordt overwogen, moeten de immunisaties in verschillende ledematen worden uitgevoerd. Men dient erop te letten dat de bijwerkingen dan sterker kunnen zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De beperkte gegevens die werden verzameld bij vrouwen die zwanger werden in de loop van de klinische onderzoeken met Foclivia of andere pandemische vaccins met MF59C.1 als adjuvans waren onvoldoende om informatie te geven over vaccingerelateerde risico's tijdens de zwangerschap.

Er wordt echter geschat dat tijdens de H1N1-pandemie van 2009 meer dan 90.000 vrouwen tijdens hun zwangerschap werden gevaccineerd met Focetria (een H1N1 pandemisch vaccin vergelijkbaar met Foclivia), dat dezelfde hoeveelheid MF59C.1 bevat als Foclivia. Na het in de handel brengen spontaan gemelde bijwerkingen en een interventioneel onderzoek suggereren geen directe of indirecte schadelijke effecten van blootstelling aan Focetria op de zwangerschap. Daarnaast toonden twee grote

observatie-onderzoeken, bedoeld voor het beoordelen van de veiligheid van blootstelling aan Focetria tijdens de zwangerschap, geen verhoging van het aantal gevallen van zwangerschapsdiabetes, preeclampsie, abortussen, doodgeboorte, laag geboortegewicht, prematuriteit, neonataal overlijden en aangeboren misvormingen bij bijna 10.000 gevaccineerde zwangere vrouwen en hun nakomelingen, vergeleken met niet-gevaccineerde controles.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de voordelen en mogelijke risico's afwegen van toediening van Foclivia aan zwangere vrouwen, rekening houdende met officiële aanbevelingen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Foclivia in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. De mogelijke voordelen en risico's voor de moeder en de zuigeling moeten worden overwogen voordat Foclivia wordt toegediend.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens. Een studie bij vrouwelijke konijnen wees niet op reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit van Foclivia (zie rubriek 5.3). De mannelijke vruchtbaarheid is bij dieren niet onderzocht.

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

Foclivia heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Enkele van de in rubriek 4.8 genoemde effecten kunnen echter tijdelijk van invloed zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van het H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans (7,5 of 15 microgram haemagglutinine, HA) dat de A/turkey/Turkey/1/2005- of de A/Vietnam/1194/2004-stam bevat, is bij gezonde proefpersonen geëvalueerd in negen klinische onderzoeken met 5055 volwassenen, ouderen en kinderen. Er waren 4041 volwassen proefpersonen van 18 tot en met 60 jaar en 540 oudere proefpersonen van 61 jaar en ouder. Bij de pediatrie patiënten waren er 214 proefpersonen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden, 167 proefpersonen in de leeftijd van 3 tot en met 8 jaar en 93 proefpersonen in de leeftijd van 9 tot en met 17 jaar.

Het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar voor alle volwassen, oudere en pediatrie patiënten.

Klinische onderzoeken met 383 proefpersonen die het geadjuveerde MF59C.1-vaccin met een H1N1-, H5N3- of H9N2-stam kregen, lieten een vergelijkbaar veiligheidsprofiel zien met dat bij de onderzoeken met H5N1.

Ongeacht de antigenendosis, het antigenensubtype of de leeftijdsgroep waren de meeste lokale en systemische bijwerkingen na toediening van korte duur, waarbij het eerste optreden kort na het tijdstip van vaccinatie was, en waren ze licht of matig van ernst. In alle onderzoeken werd een algemene trend vastgesteld van minder gedane meldingen van lokale bijwerkingen na de tweede vaccinatie in vergelijking met de eerste injectie.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bij volwassenen van 18 tot en met 60 jaar waren de frequentst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatspijn (59%), myalgie (34%), hoofdpijn (26%), injectieplaatsroodheid (24%),

vermoeidheid (24%), injectieplaatsverharding (21%), zwelling van injectieplaats (15%), koude rillingen (13%) en malaise (13%).

Bij oudere proefpersonen (≥ 61 jaar) waren de frequentst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatspijn (35%), myalgie (24%), injectieplaatsroodheid (17%), hoofdpijn (16%), koude rillingen (12%), vermoeidheid (10%) en malaise (10%).

Bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot en met 17 jaar waren de frequentst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatspijn (95%), hoofdpijn (61%), myalgie (60%), vermoeidheid (41%), injectieplaatsroodheid (60%), injectieplaatsverharding (34%), zwelling van injectieplaats (34%), malaise (32%), nausea (25%), zweten (18%), koude rillingen (19%), diarree (18%) en injectieplaatssecchymose (16%).

Bij zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden waren de frequentst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatsroodheid (62%), prikkelbaarheid (57%), gevoeligheid (55%), ongebruikelijk huilen (48%), slaperigheid (45%), injectieplaatsverharding (38%), zwelling van injectieplaats (37%), verandering in eetgewoonten (36%), diarree (34%), koorts (27%), injectieplaatssecchymose (19%), braken (10%), zweten (10%) en ongebruikelijk zweten (10%).

De bij navraag en de spontaan gemelde bijwerkingen na een vaccinatiedosis (d.w.z. de eerste, tweede of booster) voor personen van alle leeftijden zijn naar de MedDRA-frequentieconventie en -systeem/orgaanklasse ingedeeld:

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 ($< 1/10.000$).

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verandering in eetgewoonten ¹	Verlies van eetlust		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea ² , diarree ² , braken ²			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zweten ² , ongebruikelijk zweten ¹		Urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Myalgie	Artralgie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zwelling van injectieplaats, injectieplaatspijn, injectieplaatsgevoeligheid ¹ , injectieplaatsverharding, injectieplaatsroodheid, injectieplaatsecchymose ² , vermoeidheid, koude rillingen/rillingen, malaise, slaperigheid ¹ , prikkelbaarheid ¹ , ongebruikelijk huilen ¹ , koorts ³	Injectieplaats-hemorragie		

¹ Alleen gemeld bij pediatrie proefpersonen van 6-35 maanden

² Gemeld als 'vaak' bij volwassenen (18-60 jaar) en ouderen (≥ 61 jaar)

³ Gemeld als 'zeer vaak' bij alleen pediatrie proefpersonen van 6 maanden tot en met 8 jaar. Gemeld als 'vaak' bij adolescenten en volwassenen in de leeftijd van 9-60 jaar en als 'soms' bij ouderen (≥ 61 jaar)

De meerderheid van deze reacties verdwijnt doorgaans binnen 3 dagen zonder behandeling.

Klinische onderzoeken bij speciale patiënten

Bijwerkingen bij speciale patiënten zijn geëvalueerd in twee klinische onderzoeken, V87_25 en V87_26, met volwassen (18-60 jaar) en oudere (≥ 61 jaar) proefpersonen die gezond waren of die onderliggende medische aandoeningen of immunosuppressieve aandoeningen hadden.

In de studies V87_25 en V87_26 was de veiligheid van H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bij gezonde volwassen en oudere proefpersonen in overeenstemming met bestaande veiligheidsgegevens uit eerdere klinische onderzoeken. Bij proefpersonen met een verzwakte immuniteit van 18 tot en met 60 jaar werden echter iets hogere percentages voor nausea (13,0%) gemeld. Daarnaast werden hogere percentages voor artralgie (tot 23,3%) gemeld bij zowel volwassen als oudere proefpersonen met een zwakke immuniteit of met onderliggende medische aandoeningen.

De volgende bij navraag gemelde bijwerkingen werden aanvullend verzameld in deze twee studies en met de volgende frequenties gemeld bij alle proefpersonen in de studies die H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 kregen, ongeacht hun leeftijd of gezondheidstoestand: diarree (tot 11,9%), gebrek aan eetlust (tot 10,9%) en braken (tot 1,7%). In beide studies werden door proefpersonen met onderliggende medische en immunosuppressieve aandoeningen hogere frequenties van diarree, gebrek aan eetlust en braken gemeld vergeleken met gezonde proefpersonen (ongeacht de leeftijd).

- Post-marketing bewaking

Er zijn geen gegevens uit postmarketingervaring voor Foclivia.

Naast de bijwerkingen die vermeld worden uit klinische onderzoeken, zijn de volgende bijwerkingen gemeld uit postmarketingsurveillance met H1N1v (goedgekeurd voor gebruik vanaf de leeftijd van 6 maanden tijdens de influenzapandemie van 2009, en dat hetzelfde MF59-adjuvans bevat en met hetzelfde proces wordt vervaardigd als dat van Foclivia).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Lymfadenopathie

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties, anafylaxie waaronder dyspneu, bronchospasme, larynxoedeem, in zeldzame gevallen leidend tot shock

Zenuwstelselaandoeningen

Duizeligheid, somnolentie, syncope, presyncope, neuralgie, paresthesie, convulsies en neuritis

Hartaandoeningen

Palpitatie, tachycardie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Hoesten

Maagdarmsstelselaandoeningen

Abdominale pijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Gegeneraliseerde huidreacties, waaronder pruritus, niet-specifieke huiduitslag, angio-oedeem

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Spierswakte, pijn in extremiteiten

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Asthenie

De volgende aanvullende bijwerkingen werden gemeld in postmarketingsurveillance met trivalente seizoensvaccins zonder adjuvans bij alle leeftijdsgroepen en met een seizoensgebonden trivalente subeenheid van influenzavaccin met MF59-adjuvans dat door oudere patiënten van 65 jaar en ouder mag worden gebruikt:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Trombocytopenie (in enkele gevallen reversibel aantal bloedplaatjes van minder dan 5000/mm³)

Zenuwstelselaandoeningen

Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis en Guillain-Barré-syndroom

Bloedvataandoeningen

Vasculitis die gepaard kan gaan met voorbijgaande nieraandoeningen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Erythema multiforme

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Uitgebreide zwelling van geïnjecteerde ledemaat die meer dan één week aanhoudt, cellulitis-achtige reactie op de injectieplaats (enkele gevallen van zwelling, pijn en roodheid die groter zijn dan 10 cm en langer dan 1 week aanhouden)

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: influenzavaccin, ATC-code: J07BB02

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Pandemische paraatheidsvaccins 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 naïef is. De gegevens die met een pandemisch paraatheidsvaccin worden verkregen, zullen een vaccinatiestrategie ondersteunen die waarschijnlijk gebruikt gaat worden voor het pandemisch vaccin: gegevens over de klinische werkzaamheid en veiligheid die worden verkregen met pandemische paraatheidsvaccins zijn relevant voor de pandemische vaccins.

Immuunrespons op H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans dat de A/Vietnam/1194/2004- of de A/turkey/Turkey/1/2005-stam bevat.

Volwassenen (in de leeftijd van 18 tot en met 60 jaar)

Er werd een fase II klinisch onderzoek (V87P1) uitgevoerd met H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans dat A/Vietnam/1194/2004 bevat bij 312 gezonde volwassenen. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis vaccin met 7,5 microgram haemagglutinine (HA)/dosis toegediend aan 156 personen. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij 149 proefpersonen.

In een klinisch fase III-onderzoek (V87P13) werden 2693 volwassen proefpersonen geïncubeerd en 2566 kregen twee keer een dosis H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans met A/Vietnam/1194/2004

7,5 microgram HA/dosis toegediend met een interval van drie weken. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij een subset (N=197) van proefpersonen.

In een derde klinisch onderzoek (V87P11) kregen 194 volwassenen twee doses H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans met A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 microgram HA/dosis toegediend, met een interval van drie weken. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij 182 proefpersonen.

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bij de volwassenen gemeten door Single Radial Haemolysis (SRH) waren als volgt:

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=182
Serumprotectiepercentage (95% CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Serumconversiepercentage (95% CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Serumconversiefactor (95% CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=128	-
Uitgangswaarde serumstatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Serumprotectiepercentage (95% CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Serumconversiepercentage (95% CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Serumconversiefactor (95% CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Serumprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm²

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm² voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm²) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm²)

*** geometrisch gemiddelde verhoudingen (GMR's) van SRH

Microneutralisatie (MN)-resultaten tegen A/Vietnam/1194/2004 (studies V87P1 en V87P13) tonen een serumprotectie- en serumconversiepercentage aan dat respectievelijk varieert van 67% (60-74) tot 85% (78-90) en 65% (58-72) tot 83% (77-89). De immuunrespons op de vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten verkregen met SRH.

In studie V87P11 geven de MN-resultaten tegen homoloog A/turkey/Turkey/1/2005 respectievelijk een serumprotectie- en serumconversiepercentage van 85% (79-90) en 93% (89-96). De immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

De persistentie van antistoffen na primaire vaccinatie werd in deze populatie geëvalueerd door haemagglutinerremming (HI), SRH- en MN-assays. In vergelijking met het niveau antistoffen verkregen op dag 43 na voltooiing van de primaire vaccinatieschema's, waren de antistofniveaus op dag 202 met 1/5 tot 1/2 gereduceerd ten opzichte van hun vorige niveaus.

Ouderen (≥ 61 jaar)

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA antistoffen tegen H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans (A/Vietnam 1194/2004 en A/turkey/Turkey/1/2005) bij personen van 61 jaar en ouder (een beperkt aantal personen was ouder dan 70 jaar; N=123) gemeten door de SRH-assay in twee klinische studies waren als volgt:

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=132 ^c
Serumprotectiepercentage (95% CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Serumconversiepercentage (95% CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Serumconversiefactor (95% CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^{de} dosis N=143
Uitgangswaarde serumstatus	$< 4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
Serumprotectiepercentage (95% CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Serumconversiepercentage (95% CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Serumconversiefactor (95% CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a Leeftijd 62-88 jaar; ^b leeftijd 61-68 jaar; ^c leeftijd 61-89 jaar

* Serumprotectie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$ voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied $\leq 4 \text{ mm}^2$) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR's van SRH

MN-resultaten tegen A/Vietnam/1194/2004 (studies V87P1 en V87P13) tonen een serumprotectie- en serumconversiepercentage aan dat respectievelijk varieert van 57% (50-64) tot 79% (68-87) en 55% (48-62) tot 58% (47-69). De MN-resultaten waren vergelijkbaar met de SHR-resultaten en toonden een sterke immuunrespons na voltooiing van de primaire vaccinatiereeks bij een populatie van ouderen.

In studie V87P11 geven de MN-resultaten tegen homoloog A/turkey/Turkey/1/2005 respectievelijk een serumprotectie- en serumconversiepercentage van 68% (59-75) en 81% (74-87). De immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

HI-, SRH- en MN-tests toonden aan dat persistentie van antistoffen na de eerste vaccinatie bij deze populatie op dag 202 was gedaald van $\frac{1}{2}$ tot $\frac{1}{5}$ van hun post-vaccinatie-niveau in vergelijking met dag 43 na de afronding van de primaire schema's. Tot 50% (N=33) van de ouderen met een leeftijd van 62 tot en met 88 jaar geïmmuniseerd met H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans met A/Vietnam/1194/2004 in studie V87P1 was serumbeschermde na zes maanden.

Een derde (booster) dosis H5N1 vaccin gecombineerd met MF59C.1, werd 6 maanden na de primaire vaccinatiereeks toegediend. De resultaten van de SRH-test worden hieronder weergegeven.

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 A/Vietnam 1194/2004 gemeten door middel van de SRH-test waren als volgt:

	Studie V87P1 Volwassenen A/Vietnam/1194/2004 booster na 2 ^{de} dosis	Studie V87P2 Volwassenen A/Vietnam/1194/2004 booster na 2 ^e dosis	Studie V87P1 Ouderen A/Vietnam/1194/2004 booster na 2 ^{de} dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Serumprotectie-percentage (95% CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Serumconversie-percentage (95% CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Serumconversie-factor (95% CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Serumprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm²

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm² voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm²) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm²)

*** GMR's van SRH

• Ondersteunende gegevens voor populaties van volwassenen en ouderen

In twee dosisbepalende studies kregen 80 volwassenen een pandemisch adjuvans paraatheidsvaccin (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 microgram 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 microgram serumconversie had. Het geadjuveerd vaccin bleek ook antistoffen te induceren die kruisbescherming gaven 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 microgram HA/dosis). De serologische responsen die werden verkregen met de HI-assay lieten zien dat 92% van de proefpersonen serumprotectie bereikte en 75% na twee injecties met 7,5 microgram serumconversie had.

Kruisreactiviteit

Kruisreactieve immuunrespons veroorzaakt door H5N1 A/Vietnam/1194/2004 tegen A/turkey/Turkey/1/2005 en A/Indonesia/5/2005

Volwassenen (18-60 jaar)

Er werd een zeker heterologe immuunrespons tegen A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clade 2.2.1) en A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) gedetecteerd na de tweede en derde vaccinatie. Dit wijst op kruisreactiviteit van het clade 1 vaccin tegen clade 2-stammen.

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 na de tweede dosis bij volwassenen van 18 tot en met 60 jaar, gemeten door SRH- en HI-assays waren de volgende:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=70	Studie V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=60	Studie V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=30	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=197
SRH	Serumprotectiepercentage (95% CI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Serumprotectiepercentage (95% CI)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Serumconversiefactor (95% CI)***	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Serumprotectiepercentage (95% CI)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Serumconversiefactor (95% CI)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Serumprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm²

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm² voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm²) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm²)

*** GMR's van SRH

† In V87P1: uitgangswaarde niet getest

° gemeten met HI-assay ≥ 40

°° GMR's van HI

De MN-resultaten voor de klinische onderzoeken V87P12, V87P3 en V87P13 in de tabel hierboven geven respectievelijk een serumprotectiepercentage en serumconversiepercentage tegen A/turkey/Turkey/2005 van 10% (2-27) tot 39% (32-46) en 10% (2-27) tot 36% (29-43) aan. De MN-resultaten gaven een GMR tegen A/turkey/Turkey/2005 van 1,59 tot 2,95 aan.

Ouderen (≥ 61 jaar)

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage* en de serumconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkey/Turkey/05 na de tweede dosis bij oudere proefpersonen ≥ 61 jaar, gemeten door SRH- en HI-assays waren de volgende:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=37	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=207
SRH	Serumprotectiepercentage (95% CI)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Serumconversiepercentage (95% CI)*	NA***	48% (41-55)
	Serumconversiefactor (95% CI)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI)°	36% (21-54)	25% (19-32)
	Serumconversiepercentage (95% CI)°	NA***	19% (14-25)
	Serumconversiefactor (95% CI)°°	NA***	1,79 (1,56-2,06)

- * gemeten met SRH-assay $\geq 25 \text{ mm}^2$
- ** geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH
- o gemeten met HI-assay ≥ 40
- oo geometrisch gemiddelde verhoudingen van HI
- *** In V87P1: uitgangswaarde niet getest

De MN-resultaten voor de klinische onderzoeken in de tabel hierboven geven respectievelijk een serumprotectiepercentage tegen A/turkey/Turkey/05 van 11% (3-25) tot 30% (24-37) (studie V87P1) tot 30% (24-37) (studie V87P13) en een serumconversiepercentage van 25% (19-31) voor studie V87P13. De MN-resultaten in studie V87P13 gaven een GMR tegen A/turkey/Turkey/05 van 2,01 (1,78-2,26).

Kruisreactieve immuunrespons veroorzaakt door A/turkey/Turkey/1/2005 tegen A/Indonesia/5/2005 en A/Vietnam/1194/2004

Er werd een zeker heterologe immuunrespons tegen A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) in studie V87P11 gedetecteerd na de tweede vaccinatie. Dit wijst op kruisreactiviteit van het clade 2.2.1 vaccin tegen clade 2.1-stammen.

Het serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage** en de serumconversiefactor*** voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/Indonesia/5/2005 en A/Vietnam/1194/2004 na de tweede dosis bij volwassenen (van 18 tot en met 60 jaar) en ouderen (≥ 61 jaar), gemeten door SRH- en HI-assays waren de volgende:

Anti-HA-antistof		V87P11 Volwassenen (18-60 jaar) N=182		V87P11 Ouderen (≥ 61 -89 jaar) ^a N=132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Serumprotectiepercentage (95% CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Serumconversiepercentage (95% CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serumconversiefactor (95% CI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serumconversiepercentage (95% CI) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serumconversiefactor (95% CI) ^{oo}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a werkelijk leeftijdsbereik van patiënten in onderzoek

* Serumprotectie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$ voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied $\leq 4 \text{ mm}^2$) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR's van SRH

^o gemeten met HI-assay ≥ 40

^{oo} GMR's van HI

De MN-resultaten voor A/Indonesia/5/2005 gaven een serumprotectiepercentage van 38% (31-45) bij volwassenen (18-60 jaar) en 14% (8-20) bij ouderen (≥ 61 jaar) aan; een serumconversiepercentage van 58% (50-65) bij volwassenen en 30% (23-38) bij ouderen en tot slot een GMR van 4,67 (3,95-5,56) bij volwassenen en 2,19 (1,86-2,58) bij ouderen.

De MN-resultaten voor A/Vietnam/1194/2004 gaven een serumprotectiepercentage van 10% (6-16) bij volwassenen (18-60 jaar) en 6% (3-11) bij ouderen (≥ 61 jaar) aan; een serumconversiepercentage van 19% (13-25) bij volwassenen en 7% (4-13) bij ouderen en tot slot een GMR van 1,86 (1,63-2,12) bij volwassenen en 1,33 (1,17-1,51) bij ouderen.

Stimulatie van het immunologisch geheugen met een booster op lange termijn:

Eén vaccinatie met H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans A/Vietnam/1194/2004 leidde tot een sterke en snelle serologische respons bij proefpersonen die 6 tot en met 8 jaar eerder twee doses van een ander vaccin met dezelfde formule maar met de H5N3-stam hadden gekregen.

In een klinisch onderzoek van fase 1 (studie V87P3) kregen volwassen proefpersonen van 18 tot en met 65 jaar aan wie 6 tot en met 8 jaar eerder 2 doses van het H5N3-vaccin /A/Duck/Singapore/97 met MF59-adjuvans werden toegediend 2 booster doses van het H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans A/Vietnam/1194/2004. De SRH-resultaten na de eerste dosis, die een pre-pandemische 'priming' plus een enkele heterologe booster dosis simuleerden, lieten serumprotectie en serumconversiepercentages van 100% (74-100) zien en een 18-voudige toename van het SRH-gebied (GMR).

Andere vaccinatieschema's:

In een klinisch onderzoek dat 4 verschillende vaccinatieschema's evalueerde bij 240 proefpersonen tussen 18 en 60 jaar en die de tweede dosis na 1, 2, 3 of 6 weken na de eerste dosis van het H5N1-vaccin met MF59C.1-adjuvans A/Vietnam/1194/2004 kregen, werd bij alle vaccinschemagroepen 3 weken na de tweede vaccinatie een hoge concentratie antilichamen bereikt, zoals met SRH werd geëvalueerd. De SRH-serumprotectiepercentages varieerden van 86% tot 98%, de serumconversiepercentages van 64% tot 90% en de GMR varieerde van 2,92 tot 4,57. De omvang van de immuunrespons was lager in de groep die de tweede dosis 1 week later kreeg en hoger bij de groepen die schema's hadden met langere intervallen.

Proefpersonen met onderliggende medische en immunosuppressieve aandoeningen:

De immunogeniciteit van H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bij volwassen (18-60 jaar) en oudere proefpersonen (≥ 61 jaar) met onderliggende medische aandoeningen (studie V87_25) of immunosuppressieve aandoeningen (vooral met HIV geïnfecteerde patiënten) (studie V87_26) vergeleken met gezonde volwassenen (18-60 jaar) en ouderen (≥ 61 jaar) werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde, gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken (met een seizoensgebonden trivalente geïnactiveerde subeenheid van influenzavaccin met MF59-adjuvans die als vergelijkingsmiddel was goedgekeurd voor gebruik bij oudere proefpersonen van 65 jaar en ouder). In studie V87_25 en V87_26 waren respectievelijk 96 en 67 proefpersonen ouder dan 70 jaar. In beide onderzoeken werd de immunogeniciteit van H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 na zowel de eerste als de tweede dosis aangetoond door HI-, SRH- en MN-assays.

Het geometrisch gemiddelde gebied*, serumprotectiepercentage*, serumconversiepercentage* en de serumconversiefactor** voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, gemeten door een SRH-assay 21 dagen na de tweede dosis, waren als volgt:

Studie V87_25				
	Volwassenen (20- 60 jaar) ^a	Volwassenen (19- 60 jaar) ^a	Ouderen (61-84 jaar) ^a	Ouderen (61-79 jaar) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Medische aandoeningen N=140	Gezond N=57	Medische aandoeningen N=143	Gezond N=57

Geometrisch gemiddeld gebied (95% CI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Serumprotectiepercentage (95% CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serumconversiepercentage (95% CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serumconversiefactor (95% CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87 26				
	Volwassenen (20- 60 jaar) ^a	Volwassenen (18-59 jaar) ^a	Ouderen (61-84 jaar) ^a	Ouderen (61-91 jaar) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Verzwakte immuniteit N=143	Gezond N=57	Verzwakte immuniteit N=139	Gezond N=62
Geometrisch gemiddeld gebied (95% CI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Serumprotectiepercentage (95% CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serumconversiepercentage (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serumconversiefactor (95% CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a werkelijk leeftijdsbereik van patiënten in onderzoek

* gemeten met SRH-assay voor serumprotectie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$, serumconversie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$ voor proefpersonen met een SRH-gebied van $\leq 4 \text{ mm}^2$ bij baseline of een toename van minimaal 50% in SRH-gebied voor proefpersonen met $> 4 \text{ mm}^2$.

** geometrische gemiddelde verhoudingen van SRH

De HI-resultaten voor de twee klinische onderzoeken lieten lagere waarden zien dan bij vorige onderzoeken werden gemeld. De serumconversiepercentages tegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005 varieerden van respectievelijk 37,50% tot 43,10% bij gezonde volwassenen en van 19,18% tot 26,47% bij volwassenen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen; de serumconversiepercentages varieerden van 21,43% tot 30,65% bij gezonde oudere proefpersonen en van 24,49% tot 27,86% bij oudere proefpersonen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen. Vergelijkbare trends werden waargenomen voor de serumprotectiepercentages in beide onderzoeken.

De MN-resultaten tegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005 duiden op een serumconversiepercentage van respectievelijk 66,67% bij gezonde volwassenen en varieerden van 33,57% tot 54,14% bij volwassenen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen; serumconversiepercentages varieerden van 24,39% tot 29,03% bij gezonde oudere proefpersonen en van 31,65% tot 39,42% bij oudere proefpersonen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen. Vergelijkbare trends werden waargenomen voor serumprotectiepercentages in beide onderzoeken.

In de beide onderzoeken V87_25 en V87_26 suggereren de lagere antistoffenniveaus (zoals gemeten middels HI-, SRH- en MN-assays) en de afgenomen serumprotectiepercentages bij volwassenen en oudere (≥ 61 jaar) proefpersonen met onderliggende medische of immunosuppressieve aandoeningen dat H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 niet hetzelfde niveau van bescherming tegen A/H5N1-stammen biedt vergeleken met gezonde volwassenen (zie rubriek 4.4). Deze onderzoeken bevatten beperkte gegevens over immunogeniciteit bij proefpersonen met bepaalde onderliggende medische (met name nierinsufficiëntie en perifere cardiovasculaire ziekte) en immunosuppressieve aandoeningen (met name ontvangers van een transplantaat en patiënten die behandeld worden voor kanker). De lagere niveaus van antistoffen en afgenomen serumprotectiepercentages tegen homologe H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 werden, vergeleken met gezonde volwassenen, ook gemeten bij gezonde oudere proefpersonen, hoewel uit eerdere onderzoeken inductie bleek van voldoende immunogene reacties tegen H5N1-stammen (zie hierboven voor informatie over ouderen).

Pediatrische patiënten

De immunogeniciteit van aH5N1 bij pediatrische patiënten is beoordeeld in de onderzoeken V87P6 en V87_30.

Onderzoek V87P6 werd uitgevoerd met een H5N1 A/Vietnam/1194/2004-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans bij 471 kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis van 7,5 microgram toegediend gevolgd door een derde dosis 12 maanden na de eerste dosis. Drie weken na de tweede vaccinatie (dag 43). bereikten alle groepen (d.w.z. in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden, 3 tot en met 8 jaar en 9 tot en met 17 jaar) hoge niveaus antistoffen tegen A/Vietnam/1194/2004 zoals geëvalueerd met SRH- en HI-assays zoals wordt weergegeven in de onderstaande tabel.

		Kinderen (6 tot en met 35 maanden)	Kinderen (3 tot en met 8 jaar)	Adolescenten (9 tot en met 17 jaar)
		N=134	N=91	N=89
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI)* Dag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serumconversiepercentage (95% CI)** Dag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serumconversiefactor (95% CI)*** Dag 43 tot dag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Serumprotectiepercentage (95% CI)° Dag 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Serumconversiepercentage (95% CI)°° Dag 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Serumconversiefactor (95% CI)°°° Dag 43 tot dag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Serumprotectie gedefinieerd als HI-titer $\geq 1:40$

** Serumconversie gedefinieerd als niet-detecteerbare titer tot $\geq 1:40$, of 4-voudige stijging van een op dag 1 detecteerbare titer

*** Geometrisch gemiddelde verhoudingen van HI

° Serumprotectie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$ voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied $\leq 4 \text{ mm}^2$) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied $> 4 \text{ mm}^2$)

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

Onderzoek V87_30 was een gerandomiseerd, voor de waarnemer geblindeerd multicenteronderzoek voor bepaling van de immunogeniciteit van zes formuleringen van H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en MF59-adjuvans. In dit onderzoek werden 420 pediatrische proefpersonen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 8 jaar ingedeeld in twee leeftijdscohorten: een leeftijd van 6 tot en met 35 maanden (N=210) en een leeftijd van 3 tot en met 8 jaar (N=210).

Het vaccin werd toegediend met twee afzonderlijke injecties, toegediend met een tussenperiode van 3 weken. Antistofniveaus tegen A/turkey/Turkey/1/2005 werden drie weken na de tweede vaccinatie (dag 43) gemeten met HI- en MN-assays. De immunologische respons voor de goedgekeurde formulering (7,5 microgram HA met 100% MF59-adjuvans, dosis van 0,5 ml) en de onderzoeksformulering met de helft van het antigeengehalte (3,75 microgram HA met 100% MF59-adjuvans, dosis van 0,5 ml) wordt hieronder gegeven.

Formulering		7,5 microgram HA/ 100% MF59-adjuvans		3,75 microgram HA/ 100% MF59-adjuvans	
Leeftijdsgroep		6 tot en met 35 maanden	3 tot en met 8 jaar	6 tot en met 35 maanden	3 tot en met 8 jaar
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI)* Dag 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Serumconversiepercentage (95% CI)** Dag 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Serumconversiefactor (95% CI)*** Dag 43 tot dag 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% met titer $\geq 1:40$ (95% CI) Dag 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serumconversiepercentage (95% CI)** Dag 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serumconversiefactor (95% CI)*** Dag 43 tot dag 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Serumprotectie gedefinieerd als HI-titer $\geq 1:40$

** Serumconversie gedefinieerd als niet-detecteerbare titer tot $\geq 1:40$, of 4-voudige stijging van een op dag 1 detecteerbare titer

*** Geometrisch gemiddelde titerverhoudingen

Immunogeniciteitsresultaten met Focetria H1N1v (studie V111_03):

Het serumprotectiepercentage en het serumconversiepercentage gemeten door de HI-assay en de serumconversiefactor, uitgedrukt als geometrisch gemiddelde van HI voor anti-HA antistof voor H1N1 na toediening van een en twee 7,5 microgram doses Focetria werd bepaald bij 70 kinderen en adolescenten (9 tot en met 17 jaar), 60 kinderen (3 tot en met 8 jaar), 58 kinderen (12 tot en met 35 maanden) en 49 zuigelingen (6 tot en met 11 maanden). In alle bovengenoemde leeftijdsgroepen (zowel in de totale populatie als in de subset serumnegatief op de baseline) werd aan de CHMP

immunogeniciteitscriteria voor volwassenen (18 tot en met 60 jaar) voldaan, zowel na de eerste als na de tweede dosis.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Foclivia in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met betrekking tot actieve immunisatie tegen het H5N1-subtype van het influenza A-virus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Foclivia is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”.

Dit betekent dat om wetenschappelijke 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 zo nodig deze SmPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens verkregen met Foclivia en met seizoensinfluenzavaccin dat MF59C.1 als adjuvans bevat duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van herhaalde dosistoxiciteit, lokale verdraagbaarheid, vruchtbaarheid bij vrouwen en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit (tot en met het eind van de borstvoedingsperiode).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

Zie voor het adjuvans rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan 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. Weggooien als het vaccin bevroren is geweest. 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 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. Schud de flacon voor meerdere doses voorzichtig telkens voordat u een dosis van het vaccin (0,5 ml) optrekt in een spuit. Na het schudden is het normale uiterlijk van Foclivia een melkwitte suspensie. Voer voorafgaand aan toediening een visuele inspectie van de suspensie uit. Als er sprake is van deeltjes en/of een abnormaal uiterlijk, moet het vaccin worden weggegooid.

Hoewel Foclivia in flacons voor meerdere doses een conserveermiddel bevat dat microbiële groei remt, is het zoveel mogelijk beperken van het risico op contaminatie van de flacon voor meerdere doses tijdens het optrekken van elke dosis de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Noteer op het flacon-etiket datum en tijd van het voor het eerst optrekken van de dosis.

Koel tussen de gebruiksmomenten door de flacon voor meerdere doses weer af tot de aanbevolen bewaartemperatuur tussen 2 °C en 8 °C.

De flacon voor meerdere doses moet bij voorkeur binnen 24 uur na het voor het eerst optrekken worden gebruikt.

Er zijn gegevens beschikbaar die suggereren dat de flacon voor meerdere doses kan worden gebruikt gedurende maximaal 72 uur na het voor het eerst optrekken, hoewel dergelijke langdurige bewaarperioden niet de voorkeur hebben.

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

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italië

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

EU/1/09/577/004

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 oktober 2009

Datum van laatste verlenging: 27 juni 2014

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

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Seqirus Vaccines Ltd.
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Verenigd Koninkrijk

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Nederland

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

Foclivia kan alleen in de handel worden gebracht als er een officiële WGO/EU-declaratie bestaat van een influenzapandemie, op voorwaarde dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voor Foclivia rekening houdt met de officieel verklaarde pandemische stam.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

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

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

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

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

Buiten de pandemische periode zal de normale frequentie en het formaat behouden blijven, met een extra controle op ongewenste voorvallen van bijzonder belang (*adverse events of special interest*, AESI). Hierin moeten gegevens staan van lopende onderzoeken, of huidig gebruik indien van toepassing, van de pandemische paraatheidsstammen.

De bronnen moeten tijdens een pandemische situatie zijn gericht op een tijdige en effectieve controle van het veiligheidsprofiel van de influenzavaccins die worden gebruikt tijdens de pandemie. Bovendien kan een cyclus van een jaar te lang zijn voor beoordelingen van de veiligheid van een vaccin waarvoor hoge blootstellingsniveaus worden verwacht binnen een korte tijdsperiode. Daarom zullen jaarlijkse PSURs die binnen een pandemische periode vallen worden vervangen door

maandelijkse “vereenvoudigde PSURs” (S-PSUR) vergezeld van een samenvatting van de vaccinverdeling.

- Frequentie van voorlegging:
 - de klok wordt gestart op de eerste maandag na het verzenden van de eerste vaccinpartij.
 - het eerste afsluitpunt voor gegevens is 30 dagen later.
 - voorleggen van S-PSUR aan de rapporteur en CHMP-leden op dag 45.
 - rapportbeoordeling van rapporteur wordt onder de CHMP-leden verspreid op dag 50.
 - het CHMP-rapport wordt naar de fabrikant van het vaccin gestuurd op dag 55.
 - rapportering elke maand gedurende de eerste zes maanden.
 - periodiciteit wordt gecontroleerd door de MAH en de (Co-) rapporteur met tussenperioden van 6 maanden.

Wanneer CHMP is overeengekomen dat het S-PSUR niet langer nodig is, wordt een volledig PSUR voor de periode sinds het afsluitpunt voor gegevens van het laatste routine PSUR ingediend binnen een tijdsbestek dat wordt overeengekomen met de rapporteur.

- Formaat van het vereenvoudigde PSUR:

alleen spontaan vermelde gegevens mogen worden opgenomen in het PSUR. Het rapport zal de volgende Tabellen omvatten van verzamelde gegevens.

1. Een overzicht van alle spontane gevallen per land, onderverdeeld volgens het soort rapport (medisch bevestigd of niet medisch bevestigd) en de ernst, voor de periode die wordt gedekt door het rapport en cumulatief.
2. Een overzicht van alle spontane bijwerkingen per systeem/orgaanklasse (SOC) en Preferred Term (PT), onderverdeeld volgens het soort rapport (medisch bevestigd of niet medisch bevestigd) en inclusief het aantal fatale rapporten, gedurende de periode die wordt gedekt door het rapport en cumulatief.
3. Bijzonder interessante bijwerkingen onderverdeeld volgens het soort rapport (medisch bevestigd of niet medisch bevestigd). Bijzonder interessante bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd:

Neuritis	PT's "Brachiale plexopathie", "Mononeuritis", "Neuritis", "Neuralgische amyotrofie", "Radiculitis brachiaal"
Convulsies	nauw begrensde SMQ "Gegeneraliseerde convulsieve aanvallen na immunisatie"
Encefalitis (encefalomyelitis)	nauw begrensde SMQ "Niet-infectieuze encefalitis"
Vasculitis	nauw begrensde SMQ "Vasculitis"
Guillain-Barré-syndroom (GBS)	nauw begrensde SMQ "Guillain-Barré-syndroom"
Demyelinisatie	nauw begrensde SMQ "Demyelinisatie" (omdat GBS ook in deze SMQ staat, zal er een overlap zijn in het aantal gevallen voor deze twee categorieën)
Facialis paralyse	PT's "Gelaatsparalyse", "Gelaatsparese", "Aangezichtszenuw afwijking", "Oculofaciale paralyse", "Facialis paralyse"
Immune trombocytopenie	HLT Trombocytopenieën

4. Ernstige niet vermelde bijwerkingen (SOC, PT's), onderverdeeld volgens het soort rapport (medisch bevestigd of niet medisch bevestigd), voor de periode die wordt gedekt door het rapport en cumulatief.

5. Alle spontane bijwerkingen per leeftijdsgroep, per SOC en PT, onderverdeeld volgens het soort rapport (medisch bevestigd of niet medisch bevestigd), voor de periode die wordt gedekt door het rapport en cumulatief.
6. Alle spontane bijwerkingen (SOC, PT's) die optreden bij zwangere vrouwen, onderverdeeld volgens het soort rapport (medisch bevestigd of niet medisch bevestigd), voor de periode die wordt gedekt door het rapport en cumulatief.

De volgende principes moeten worden gevolgd bij het verzamelen van de gegevens:

- Met uitzondering van Tabel 1, zullen alle tabellen zijn gebaseerd op het aantal bijwerkingen (voorgesteld op PT niveau, gerangschikt volgens SOC) en niet volgens het aantal patiënten.
- Alle tabellen zijn gebaseerd op generische en niet productspecifieke gegevens¹. Productspecifieke gegevens kunnen worden geëvalueerd tijdens signaalopbouw.
- "Cumulatief" betekent sinds het gebruik van het vaccin, gebeurtenissen die niet zijn vermeld gedurende de periode waar het om gaat mogen niet worden opgenomen in de tabellen.
- Alle niet medisch bevestigde gebeurtenissen zijn die gebeurtenissen die zijn ingevoerd in de database bij het afsluitpunt voor gegevens. Gegevens die nog niet zijn ingevoerd moeten worden vermeld in het volgende S-PSUR.
- Er wordt een overzichtlijst met fatale gevallen bijgevoegd in een Bijlage.

Er wordt een korte samenvatting verschaft waarin gevalideerde signalen en aandachtspunten worden aangekaart, waarbij rekening wordt gehouden met de informatie die voortvloeit uit de *Enhanced Safety Surveillance* (ESS). Als er sprake is van meerdere signalen, moet voorrang worden gegeven aan signaalopbouw en er moeten geschikte tijdslijnen voor de indiening van een volledig signaalevaluatierapport worden verschaft.

Rapport vaccinverdeling

Om het veiligheidsrapport in context te plaatsen, moet een samenvatting van de vaccinverdeling worden opgenomen en dient details te verschaffen van het aantal vaccindoses dat werd verdeeld in

- i) EU-lidstaten voor de rapporteerperiode per partijnummer
- ii) EU-lidstaten cumulatief en
- iii) de rest van de wereld.

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

• Risk Management Plan (RMP)

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen.

Beschrijving	Uiterste datum
Tijdens de pandemie verzamelt de aanvrager gegevens met betrekking tot de klinische veiligheid en werkzaamheid van het pandemisch vaccin en legt deze informatie ter evaluatie voor aan de CHMP	Afhankelijk van en na uitvoering van het vaccin wanneer de eerste pandemie plaatsvindt
Tijdens de pandemie voert de aanvrager een ESS uit zoals opgenomen in het RMP	Afhankelijk van en na uitvoering van het vaccin wanneer de eerste pandemie plaatsvindt

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS VOOR SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Foclivia suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Pandemisch influenzavaccin (oppervlakte-antigenen, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis (0,5 ml) bevat: werkzame stoffen: oppervlakteantigenen van influenzavirus (haemagglutinine en neuraminidase), gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen en met MF59C.1 als adjuvans, van de volgende stam:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 microgram haemagglutinine

Adjuvans: MF59C.1 emulsie van olie in water, met squaleen als de oliefase, gestabiliseerd met polysorbaat 80 en sorbitaantrioleaat in een citraatbuffer (natriumcitraat, citroenzuur).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumfosfaat-dihydraat, magnesiumchloride-hexahydraat, calciumchloride-dihydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie.

1 x voorgevulde spuit met enkele dosis (0,5 ml) met naald

1 x voorgevulde spuit met enkele dosis (0,5 ml) zonder naald

10 x voorgevulde spuiten met enkele dosis (0,5 ml) met naald

10 x voorgevulde spuiten met enkele dosis (0,5 ml) zonder naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Moet intramusculair worden toegediend in de musculus deltoideus.

Waarschuwing: Niet intravasculair of intradermaal injecteren.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voorzichtig schudden voor gebruik.

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

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Afvoeren in overeenstemming met de plaatselijke vereisten.

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italië.

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

EU/1/09/577/001 1 voorgevulde spuit met naald
EU/1/09/577/002 10 voorgevulde spuiten met naald
EU/1/09/577/005 1 voorgevulde spuit zonder naald
EU/1/09/577/006 10 voorgevulde spuiten zonder naald

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS VOOR INJECTIEFLACON MET 1 DOSIS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Foclivia suspensie voor injectie
Pandemisch influenzavaccin (oppervlakte-antigenen, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis (0,5 ml) bevat: werkzame stoffen: oppervlakteantigenen van influenzavirus (haemagglutinine en neuraminidase), gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen en met MF59C.1 als adjuvans, van de volgende stam:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 microgram haemagglutinine

Adjuvans: MF59C.1 emulsie van olie in water, met squaleen als de oliefase, gestabiliseerd met polysorbaat 80 en sorbitaantrioleaat in een citraatbuffer (natriumcitraat, citroenzuur).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumfosfaat-dihydraat, magnesiumchloride-hexahydraat, calciumchloride-dihydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie.

Injectieflacon
10 x 1 dosis
1 dosis (0,5 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Moet intramusculair worden toegediend in de musculus deltoideus.

Waarschuwing: Niet intravasculair of intradermaal injecteren.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voorzichtig schudden voor gebruik.

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

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Afvoeren in overeenstemming met de plaatselijke vereisten.

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italië.

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

EU/1/09/577/003

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN DOOS VOOR EN INJECTIEFLACON MET 10 DOSES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Foclivia suspensie voor injectie in multidosisflacon
Pandemisch influenzavaccin (oppervlakte-antigenen, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis (0,5 ml) bevat: werkzame stoffen: oppervlakteantigenen van influenzavirus (haemagglutinine en neuraminidase), gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen en met MF59C.1 als adjuvans, van de volgende stam:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 microgram haemagglutinine

Adjuvans: MF59C.1 emulsie van olie in water, met squaleen als de oliefase, gestabiliseerd met polysorbaat 80 en sorbitaantrioleaat in een citraatbuffer (natriumcitraat, citroenzuur).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumfosfaat-dihydraat, magnesiumchloride-hexahydraat, calciumchloride-dihydraat, thiomersal, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie.
Injectieflacon
10 x 10 doses
1 dosis (0,5 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Moet intramusculair worden toegediend in de musculus deltoideus.

Waarschuwing: Niet intravasculair of intradermaal injecteren.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voorzichtig schudden voor gebruik.

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

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Afvoeren in overeenstemming met de plaatselijke vereisten.

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italië.

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

EU/1/09/577/004

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR SPUIT EN 1-DOSISFLACON

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

Foclivia injectie
Pandemisch influenzavaccin (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans).
I.M. injectie in de m. deltoideus

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voorzichtig schudden voor gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis (0,5 ml)

6. OVERIGE

Seqirus S.r.l. - Italië
Bewaren in de koelkast.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR INJECTIEFLACON MET 10 DOSES

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

Foclivia injectie
Pandemisch influenzavaccin (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans).
I.M. injectie in de m. deltoideus

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voorzichtig schudden voor gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml-injectieflacon met 10 doses (0,5 ml/dosis)

6. OVERIGE

Seqirus S.r.l. - Italië
Bewaren in de koelkast.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Foclivia suspensie voor injectie, in voorgevulde spuit

Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigenen, 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? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Foclivia en 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. Wat is foclivia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Foclivia is een vaccin dat bedoeld is om te beschermen tegen influenza (griep) wanneer officieel bevestigd is dat er sprake is van een pandemie.

Pandemische griep is een type griep die zich voordoet met tussenpozen die variëren van minder dan 10 jaar tot tientallen jaren. Het verspreidt zich snel over de wereld. De kenmerken van pandemische griep lijken op die van gewone griep maar kunnen ernstiger zijn.

Het is bedoeld voor gebruik om griep die door het H5N1-type van het virus wordt veroorzaakt, te voorkomen.

Wanneer iemand het vaccin toegediend heeft gekregen, creëert het natuurlijk afweersysteem van het lichaam (immuunsysteem) zijn eigen bescherming (antilichamen) tegen de ziekte. Geen enkele van de ingrediënten in het vaccin kan griep veroorzaken.

Zoals bij alle vaccins, kan het zijn dat niet iedereen die met Foclivia gevaccineerd is volledig is beschermd.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U heeft een ernstige allergische reactie gehad (d.w.z. levensbedreigend) op een van de stoffen in Foclivia.
- U bent allergisch voor influenzavaccins of voor één van de stoffen in Foclivia.
- U bent allergisch voor eieren, kippeneiwit of ovalbumine.
- U bent allergisch (overgevoelig) voor kanamycinesulfaat en neomycinesulfaat (antibiotica), hydrocortison, formaldehyde, cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB).
- Kenmerken van een allergische reactie kunnen zijn: jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van het gezicht of de tong.
- Ten tijde van een pandemische situatie, mag u nog steeds het vaccin toegediend krijgen. Dit geldt zolang er maar direct medische behandeling beschikbaar is, voor het geval dat u een allergische reactie heeft.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u zich koortsig voelt,
- als u een ziekte of infectie heeft,
- als u een immuunsuppressie-behandeling krijgt, bijvoorbeeld behandeling met corticosteroïden of chemotherapie voor kanker, of als u een aandoening heeft waardoor u gevoelig bent voor infecties (immuundeficiëntie-ziekten).

Informeer uw arts of verpleegkundige als u problemen heeft met bloedingen of gemakkelijk blauwe plekken krijgt.

De arts moet u informeren over de mogelijkheid van het krijgen van stuiprekkingen, in het bijzonder als u in het verleden epilepsie heeft gehad.

Flauwvallen kan tijdens, of zelfs voor, naaldinjectie voorkomen. Informeer daarom uw arts of verpleegkundige als bij eerdere injecties bent flauwgevallen.

Foclivia beschermt mogelijk niet iedereen die is gevaccineerd volledig, vooral oudere personen en personen met een verzwakt immuunsysteem, zoals HIV-patiënten, of personen met onderliggende langdurige medische problemen, zoals diabetes, longziekte of hartproblemen. Vertel het uw arts als u een zwak immuunsysteem of een onderliggende langdurige medische aandoening heeft.

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Foclivia 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 verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift heeft verkregen of indien u een ander vaccin toegediend heeft gekregen.

Foclivia mag op hetzelfde moment worden toegediend als seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans. Er zijn geen gegevens bekend over toediening in combinatie met andere vaccins dan influenzavaccins. Als toediening in combinatie met andere vaccins onvermijdelijk is, moeten de vaccins in verschillende ledematen worden geïnjecteerd. In zulke gevallen moet u er rekening mee houden dat de bijwerkingen sterker kunnen 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 verpleegkundige voordat u dit vaccin gebruikt. Uw arts moet de voordelen en potentiële risico's van het aan u toe te dienen vaccin vaststellen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Enkele bijwerkingen die genoemd worden in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen" kunnen van invloed zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.

Foclivia bevat natrium en kalium

Foclivia bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) en minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis. Het is in wezen natrium- en kaliumvrij.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw arts of verpleegkundige dient het vaccin toe in overeenstemming met de officiële aanbevelingen. Een dosis vaccin (0,5 ml) wordt in een spier in de bovenarm (deltoideus) of in het bovenbeen ingespoten, afhankelijk van de spiermassa.

Na een tussenperiode van ten minste 3 weken moet een tweede dosis vaccin worden gegeven.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Vertel het uw arts onmiddellijk of ga naar de spoedeisende dienst van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u de volgende bijwerking heeft. Het is mogelijk dat u dringende medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis moet worden opgenomen:

- moeite met ademen, duizeligheid, een zwakke en snelle polsslag, en huiduitslag. Dit zijn klachten van een anafylactische reactie (een zeer ernstige allergische reactie)

De bijwerkingen hieronder zijn opgetreden in klinische onderzoeken met Foclivia:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Pijn/gevoeligheid op de plaats van de injectie
- Verharding van de huid op de plaats van de injectie
- Roodheid op de plaats van de injectie
- Zwelling van de injectieplaats
- Blauwe plekken op de huid bij de injectieplaats*
- Pijnlijke spieren
- Hoofdpijn
- Vermoeidheid
- Algemeen onbehaaglijk gevoel
- Koude rillingen
- Zweeten*
- Misselijkheid*
- Verandering in eetgewoonten**
- Diarree
- Braken
- Zweeten en ongebruikelijk zweeten**
- Slaperigheid**
- Prikkelbaarheid**
- Ongewoon huilen**
- Koorts***

** Gemeld als 'vaak' bij volwassenen en ouderen*

*** Alleen gemeld bij zuigelingen en jonge kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden*

**** Alleen gemeld als 'zeer vaak' bij kinderen van 6 maanden tot en met 8 jaar. Gemeld als 'vaak' bij jongeren tot 18 jaar en volwassenen van 9-60 jaar en 'soms' bij ouderen (ouder dan 61 jaar)*

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Pijnlijke gewrichten
- Bloeding op de injectieplaats
- Verlies van eetlust

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Netelroos (urticaria)

Deze bijwerkingen zijn doorgaans lichte bijwerkingen en verdwijnen zonder behandeling binnen 3 dagen. RAADPLEEG UW ARTS als de verschijnselen aanhouden.

Bijwerkingen bij patiënten met onderliggende langdurige medische problemen, zoals diabetes, longziekte of hartproblemen, en een verzwakt immuunsysteem (immunodeficiëntie) zoals HIV-patiënten

Misselijkheid, pijnlijke gewrichten, diarree en gebrek aan eetlust werden vaak gemeld bij deze patiënten. Daarnaast werd braken vaak gemeld.

Andere zeldzame bijwerkingen die zijn geobserveerd na routinegebruik:

De extra bijwerkingen hieronder zijn opgetreden in de dagen of weken na de vaccinatie met een ander vaccin, genaamd Focetria H1N1v, dat lijkt op Foclivia en met hetzelfde adjuvans. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij Foclivia.

- Generaliseerde huidreacties waaronder
 - Jeuk
 - Uitslag of zwelling van de huid en slijmvliezen
 - Angio-oedeem (abnormale zwelling van de huid, meestal rond de ogen, lippen, tong, handen of voeten, vanwege een allergische reactie)
- Verstoringen van het maag- en darmstelsel, zoals
 - Buikpijn
- Duizeligheid, slaperigheid
- Neurologische aandoeningen zoals
 - ernstige stekende of kloppende pijn langs een of meerdere zenuwbanen
 - tintelingen
 - toevallen
 - neuritis (ontsteking van zenuwen)
 - syncope of presyncope (flauwvallen of het gevoel hebben te gaan flauwvallen)
- Gezwollen lymfeklieren, hartkloppingen (onregelmatige of krachtige hartslag), tachycardie (snellere hartslag dan normaal), zwakte, pijn in de ledematen, hoesten en asthenie (ongewone zwakte).
- Allergische reacties met mogelijke kortademigheid, piepende ademhaling, zwelling van de keel of die leiden tot een gevaarlijke daling van de bloeddruk die in een shock kan resulteren als deze niet wordt behandeld. Artsen weten dat dit kan gebeuren en kunnen in zulke gevallen een spoedbehandeling geven.

De bijwerkingen hieronder zijn daarnaast nog opgetreden in de dagen of weken na de vaccinatie met vaccins met en zonder adjuvans die elk jaar routinematig worden gegeven om seizoensgriep te voorkomen. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij Foclivia.

- Weinig bloedplaatjes in het bloed, waardoor bloedingen of blauwe plekken kunnen ontstaan
- Vasculitis (ontsteking van de bloedvaten die huiduitslag, gewrichtspijn en nierstoornissen kan veroorzaken)
- Erythema multiforme (een soort allergische huidreactie die optreedt als reactie op geneesmiddelen, infecties of ziekte)

- Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis (ontsteking van het centrale zenuwstelsel) en een soort verlamming die guillain-barrésyndroom wordt genoemd
- Zwelling, pijn en roodheid op de injectieplaats die groter zijn dan 10 cm en langer dan één week aanhouden (cellulitis-achtige reactie op de injectieplaats)
- Uitgebreide zwelling van geïnjecteerde ledemaat die meer dan één week aanhoudt

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket 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). Niet in de vriezer bewaren. Weggooiden als het vaccin bevroren is geweest. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel:

De werkzame stoffen van het vaccin zijn gezuiverde viruseiwitten (haemagglutinine en neuraminidase genoemd). Deze eiwitten worden afgehaald van het oppervlak van influenzavirussen, die worden gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen en geïnactiveerd met formaldehyde. De viruseiwitten worden bereid van een stam van het influenzavirus die voldoet aan de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie en aan het EU-besluit voor een officieel bevestigde pandemie. Eén dosis vaccin (0,5 ml) bevat minimaal 7,5 microgram haemagglutinine van de volgende aanbevolen influenzavirusstam:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Het vaccin bevat een 'adjuvans' (een mengsel met squaleen) om een betere reactie te bevorderen. Het adjuvans bevat ook de stoffen polysorbaat 80 en sorbitaantrioleaat in een citraatbuffer (natriumcitraat, citroenzuur).

- De andere stoffen in dit middel:

De overige stoffen in dit middel zijn: natriumchloride, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumfosfaat-dihydraat, magnesiumchloride-hexahydraat, calciumchloride-dihydraat en water voor injecties.

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

Foclivia is een melkwitte vloeistof.

Het wordt geleverd in een gebruiksklare spuit met een enkele dosis (0,5 ml) voor injectie, in een doos van 1 of 10 stuks, met of zonder naald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italië

Fabrikant

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in (MM/JJJJ)

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

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

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

Voorschriften voor toediening van het vaccin:

Het vaccin mag in geen enkele omstandigheid intravasculair of intradermaal worden toegediend. Er zijn geen gegevens waarbij met Foclivia de subcutane toedieningsweg wordt gebruikt.

Wanneer u een voorgevulde spuit zonder naald met een meegeleverd luerlocksysteem gebruikt, verwijdert u de dop van de tip door deze tegen de klok in los te draaien. Na verwijdering van de dop bevestigt u een naald aan de injectiespuit door deze met de klok mee vast te draaien. Zodra de naald vastzit, kunt u de naaldbeschermer verwijderen en het vaccin toedienen.

Kant-en-klare spuit, met een enkele dosis van 0,5 ml voor injectie.

Voorzichtig schudden voor gebruik. Na het schudden is het normale uiterlijk van Foclivia een melkwitte suspensie.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Foclivia suspensie voor injectie

Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigenen, 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? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Foclivia en 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. Wat is foclivia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Foclivia is een vaccin dat bedoeld is om te beschermen tegen influenza (griep) wanneer officieel bevestigd is dat er sprake is van een pandemie.

Pandemische griep is een type griep die zich voordoet met tussenpozen die variëren van minder dan 10 jaar tot tientallen jaren. Het verspreidt zich snel over de wereld. De kenmerken van pandemische griep lijken op die van gewone griep maar kunnen ernstiger zijn.

Het is bedoeld voor gebruik om griep die door het H5N1-type van het virus wordt veroorzaakt, te voorkomen.

Wanneer iemand het vaccin toegediend heeft gekregen, creëert het natuurlijk afweersysteem van het lichaam (immuunsysteem) zijn eigen bescherming (antilichamen) tegen de ziekte. Geen enkele van de ingrediënten in het vaccin kan griep veroorzaken.

Zoals bij alle vaccins, kan het zijn dat niet iedereen die met Foclivia gevaccineerd is volledig is beschermd.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U heeft een ernstige allergische reactie gehad (d.w.z. levensbedreigend) op een van de stoffen in Foclivia,
- U bent allergisch voor influenzavaccins of voor één van de stoffen in Foclivia,
- U bent allergisch voor eieren, kippeneiwit of ovalbumine,
- U bent allergisch (overgevoelig) voor kanamycinesulfaat en neomycinesulfaat (antibiotica), hydrocortison, formaldehyde, cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB).
- Kenmerken van een allergische reactie kunnen zijn: jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van het gezicht of de tong.
- Ten tijde van een pandemische situatie, mag u nog steeds het vaccin toegediend krijgen. Dit geldt zolang er maar direct medische behandeling beschikbaar is, voor het geval dat u een allergische reactie heeft.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit vaccin gebruikt.

- als u zich koortsig voelt,
- als u een ziekte of infectie heeft,
- als u een immuunsuppressie-behandeling krijgt, bijvoorbeeld behandeling met corticosteroïden of chemotherapie voor kanker, of als u een aandoening heeft waardoor u gevoelig bent voor infecties (immuundeficiëntie-ziekten).

Informeer uw arts of verpleegkundige als u problemen heeft met bloedingen of gemakkelijk blauwe plekken krijgt.

De arts moet u informeren over de mogelijkheid van het krijgen van stuiptrekkingen, in het bijzonder als u in het verleden epilepsie heeft gehad.

Flauwvallen kan tijdens, of zelfs voor, naaldinjectie voorkomen. Informeer daarom uw arts of verpleegkundige als bij eerdere injecties bent flauwgevallen.

Foclivia beschermt mogelijk niet iedereen die is gevaccineerd volledig, vooral oudere personen en personen met een verzwakt immuunsysteem, zoals HIV-patiënten, of personen met onderliggende langdurige medische problemen, zoals diabetes, longziekte of hartproblemen. Vertel het uw arts als u een zwak immuunsysteem of een onderliggende langdurige medische aandoening heeft.

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Foclivia 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 verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift heeft verkregen of indien u een ander vaccin toegediend heeft gekregen.

Foclivia mag op hetzelfde moment worden toegediend als seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans. Er zijn geen gegevens bekend over toediening in combinatie met andere vaccins dan influenzavaccins. Als toediening in combinatie met andere vaccins onvermijdelijk is, moeten de vaccins in verschillende ledematen worden geïnjecteerd. In zulke gevallen moet u er rekening mee houden dat de bijwerkingen sterker kunnen 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 verpleegkundige voordat u dit vaccin gebruikt. Uw arts moet de voordelen en potentiële risico's van het aan u toe te dienen vaccin vaststellen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Enkele bijwerkingen die genoemd worden in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen" kunnen van invloed zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.

Foclivia bevat natrium en kalium

Foclivia bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) en minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis. Het is in wezen natrium- en kaliumvrij.

3. Hoe gebruikt u dit middel

Uw arts of verpleegkundige dient het vaccin toe in overeenstemming met de officiële aanbevelingen. Een dosis vaccin (0,5 ml) wordt in een spier in de bovenarm (deltoideus) of in het bovenbeen ingespoten, afhankelijk van de spiermassa.

Na een tussenperiode van ten minste 3 weken moet een tweede dosis vaccin worden gegeven.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Vertel het uw arts onmiddellijk of ga naar de spoedeisende dienst van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u de volgende bijwerking heeft. Het is mogelijk dat u dringende medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis moet worden opgenomen:

- **moeite met ademen, duizeligheid, een zwakke en snelle polsslag, en huiduitslag. Dit zijn klachten van een anafylactische reactie (een zeer ernstige allergische reactie)**

De bijwerkingen hieronder zijn opgetreden in klinische onderzoeken met Foclivia:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Pijn/gevoeligheid op de plaats van de injectie
- Verharding van de huid op de plaats van de injectie
- Roodheid op de plaats van de injectie
- Zwelling van de injectieplaats
- Blauwe plekken op de huid bij de injectieplaats*
- Pijnlijke spieren
- Hoofdpijn
- Vermoeidheid
- Algemeen onbehaaglijk gevoel
- Koude rillingen
- Zweten*
- Misselijkheid*
- Verandering in eetgewoonten**
- Diarree
- Braken
- Zweten en ongebruikelijk zweten**
- Slaperigheid**
- Prikkelbaarheid**
- Ongewoon huilen**
- Koorts***

** Gemeld als 'vaak' bij volwassenen en ouderen*

*** Alleen gemeld bij zuigelingen en jonge kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden*

**** Alleen gemeld als 'zeer vaak' bij kinderen van 6 maanden tot en met 8 jaar. Gemeld als 'vaak' bij jongeren tot 18 jaar en volwassenen van 9-60 jaar en 'soms' bij ouderen (ouder dan 61 jaar)*

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Pijnlijke gewrichten
- Bloeding op de injectieplaats
- Verlies van eetlust

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Netelroos (urticaria)

Deze bijwerkingen zijn doorgaans lichte bijwerkingen en verdwijnen zonder behandeling binnen 3 dagen. RAADPLEEG UW ARTS als de verschijnselen aanhouden.

Bijwerkingen bij patiënten met onderliggende langdurige medische problemen, zoals diabetes, longziekte of hartproblemen, en een verzwakt immuunsysteem (immunodeficiëntie) zoals HIV-patiënten

Misselijkheid, pijnlijke gewrichten, diarree en gebrek aan eetlust werden vaak gemeld bij deze patiënten. Daarnaast werd braken vaak gemeld.

Andere zeldzame bijwerkingen die zijn geobserveerd na routinegebruik:

De extra bijwerkingen hieronder zijn opgetreden in de dagen of weken na de vaccinatie met een ander vaccin, genaamd Focetria H1N1v, dat lijkt op Foclivia en met hetzelfde adjuvans. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij Foclivia.

- Generaliseerde huidreacties waaronder
 - Jeuk
 - Uitslag of zwelling van de huid en slijmvliezen
 - Angio-oedeem (abnormale zwelling van de huid, meestal rond de ogen, lippen, tong, handen of voeten, vanwege een allergische reactie)
- Verstoringen van het maag- en darmstelsel, zoals
 - Buikpijn
- Duizeligheid, slaperigheid
- Neurologische aandoeningen zoals
 - ernstige stekende of kloppende pijn langs een of meerdere zenuwbanen
 - tintelingen
 - toevallen
 - neuritis (ontsteking van zenuwen)
 - syncope of presyncope (flauwvallen of het gevoel hebben te gaan flauwvallen)
- Gezwollen lymfeklieren, hartkloppingen (onregelmatige of krachtige hartslag), tachycardie (snellere hartslag dan normaal), zwakte, pijn in de ledematen, hoesten en asthenie (ongewone zwakte).
- Allergische reacties met mogelijke kortademigheid, piepende ademhaling, zwelling van de keel of die leiden tot een gevaarlijke daling van de bloeddruk die in een shock kan resulteren als deze niet wordt behandeld. Artsen weten dat dit kan gebeuren en kunnen in zulke gevallen een spoedbehandeling geven.

De bijwerkingen hieronder zijn daarnaast nog opgetreden in de dagen of weken na de vaccinatie met vaccins met en zonder adjuvans die elk jaar routinematig worden gegeven om seizoensgriep te voorkomen. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij Foclivia.

- Weinig bloedplaatjes in het bloed, waardoor bloedingen of blauwe plekken kunnen ontstaan
- Vasculitis (ontsteking van de bloedvaten die huiduitslag, gewrichtspijn en nierstoornissen kan veroorzaken)
- Erythema multiforme (een soort allergische huidreactie die optreedt als reactie op geneesmiddelen, infecties of ziekte)
- Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis (ontsteking van het centrale zenuwstelsel) en een soort verlamming die guillain-barrésyndroom wordt genoemd

- Zwelling, pijn en roodheid op de injectieplaats die groter zijn dan 10 cm en langer dan één week aanhouden (cellulitis-achtige reactie op de injectieplaats)
- Uitgebreide zwelling van geïnjecteerde ledemaat die meer dan één week aanhoudt

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket 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). Niet in de vriezer bewaren. Weggooien als het vaccin bevroren is geweest. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel:

De werkzame stoffen van het vaccin zijn gezuiverde viruseiwitten (haemagglutinine en neuraminidase genoemd). Deze eiwitten worden afgehaald van het oppervlak van influenzavirussen, die worden gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen en geïnactiveerd met formaldehyde. De viruseiwitten worden bereid van een stam van het influenzavirus die voldoet aan de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie en aan het EU-besluit voor een officieel bevestigde pandemie. Eén dosis vaccin (0,5 ml) bevat minimaal 7,5 microgram haemagglutinine van de volgende aanbevolen influenzavirusstam:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Het vaccin bevat een 'adjuvans' (een mengsel met squaleen) om een betere reactie te bevorderen. Het adjuvans bevat ook de stoffen polysorbaat 80 en sorbitaantrioleaat in een citraatbuffer (natriumcitraat, citroenzuur).

- De andere stoffen in dit middel:

De overige stoffen in dit middel zijn: natriumchloride, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumfosfaat-dihydraat, magnesiumchloride-hexahydraat, calciumchloride-dihydraat en water voor injecties.

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

Foclivia is een melkwitte vloeistof.

Het wordt geleverd in een injectieflacon met een enkele dosis (0,5 ml) voor injectie.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italië

Fabrikant

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in (MM/JJJJ)

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

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

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

Injectieflacon met enkele dosis: 1 injectieflacon met enkele dosis (0,5 ml) voor injectie

Voorschriften voor toediening van het vaccin:

Het vaccin mag in geen enkele omstandigheid intravasculair of intradermaal worden toegediend. Er zijn geen gegevens waarbij met Foclivia de subcutane toedieningsweg wordt gebruikt.

Voorzichtig schudden voor gebruik. Na het schudden is het normale uiterlijk van Foclivia een melkwitte suspensie.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Foclivia suspensie voor injectie in multidosisflacon

Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigenen, 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? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Foclivia en 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. Wat is foclivia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Foclivia is een vaccin dat bedoeld is om te beschermen tegen influenza (griep) wanneer officieel bevestigd is dat er sprake is van een pandemie.

Pandemische griep is een type griep die zich voordoet met tussenpozen die variëren van minder dan 10 jaar tot tientallen jaren. Het verspreidt zich snel over de wereld. De kenmerken van pandemische griep lijken op die van gewone griep maar kunnen ernstiger zijn.

Het is bedoeld voor gebruik om griep die door het H5N1-type van het virus wordt veroorzaakt, te voorkomen.

Wanneer iemand het vaccin toegediend heeft gekregen, creëert het natuurlijk afweersysteem van het lichaam (immuunsysteem) zijn eigen bescherming (antilichamen) tegen de ziekte. Geen enkele van de ingrediënten in het vaccin kan griep veroorzaken.

Zoals bij alle vaccins, kan het zijn dat niet iedereen die met Foclivia gevaccineerd is volledig is beschermd.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U heeft een ernstige allergische reactie gehad (d.w.z. levensbedreigend) op een van de stoffen in Foclivia,
- U bent allergisch voor influenzavaccins of voor één van de stoffen in Foclivia,
- U bent allergisch voor eieren, kippeneiwit of ovalbumine,
- U bent allergisch (overgevoelig) voor kanamycinesulfaat en neomycinesulfaat (antibiotica), hydrocortison, formaldehyde, cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB).
- Kenmerken van een allergische reactie kunnen zijn: jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van het gezicht of de tong.
- Ten tijde van een pandemische situatie, mag u nog steeds het vaccin toegediend krijgen. Dit geldt zolang er maar direct medische behandeling beschikbaar is, voor het geval dat u een allergische reactie heeft

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit vaccin gebruikt.

- als u zich koortsig voelt,
- als u een ziekte of infectie heeft,
- als u een immuunsuppressie-behandeling krijgt, bijvoorbeeld behandeling met corticosteroïden, of chemotherapie voor kanker, of als u een aandoening heeft waardoor u gevoelig bent voor infecties (immuundeficiëntie-ziekten).

Informeer uw arts of verpleegkundige als u problemen heeft met bloedingen of gemakkelijk blauwe plekken krijgt.

De arts moet u informeren over de mogelijkheid van het krijgen van stuiptrekkingen, in het bijzonder als u in het verleden epilepsie heeft gehad.

Flauwvallen kan tijdens, of zelfs voor, naaldinjectie voorkomen. Informeer daarom uw arts of verpleegkundige als bij eerdere injecties bent flauwgevallen.

Foclivia beschermt mogelijk niet iedereen die is gevaccineerd volledig, vooral oudere personen en personen met een verzwakt immuunsysteem, zoals HIV-patiënten, of personen met onderliggende langdurige medische problemen, zoals diabetes, longziekte of hartproblemen. Vertel het uw arts als u een zwak immuunsysteem of een onderliggende langdurige medische aandoening heeft.

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Foclivia 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 verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift heeft verkregen of indien u een ander vaccin toegediend heeft gekregen.

Foclivia mag op hetzelfde moment worden toegediend als seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans. Er zijn geen gegevens bekend over toediening in combinatie met andere vaccins dan influenzavaccins. Als toediening in combinatie met andere vaccins onvermijdelijk is, moeten de vaccins in verschillende ledematen worden geïnjecteerd. In zulke gevallen moet u er rekening mee houden dat de bijwerkingen sterker kunnen 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 verpleegkundige voordat u dit vaccin gebruikt. Uw arts moet de voordelen en potentiële risico's van het aan u toe te dienen vaccin vaststellen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Enkele bijwerkingen die genoemd worden in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen" kunnen van invloed zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.

Foclivia bevat thiomersal

Foclivia bevat het conserveringsmiddel thiomersal en het is mogelijk dat u een allergische reactie krijgt. Informeer uw arts als u allergieën heeft.

Foclivia bevat natrium en kalium

Foclivia bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) en minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis. Het is in wezen natrium- en kaliumvrij.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw arts of verpleegkundige dient het vaccin toe in overeenstemming met de officiële aanbevelingen. Een dosis vaccin (0,5 ml) wordt in een spier in de bovenarm (deltoideus) of in het bovenbeen ingespoten, afhankelijk van de spiermassa.

Na een tussenperiode van ten minste 3 weken moet een tweede dosis vaccin worden gegeven.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Vertel het uw arts onmiddellijk of ga naar de spoedeisende dienst van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u de volgende bijwerking heeft. Het is mogelijk dat u dringende medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis moet worden opgenomen:

- moeite met ademen, duizeligheid, een zwakke en snelle polsslag, en huiduitslag. Dit zijn klachten van een anafylactische reactie (een zeer ernstige allergische reactie)

De bijwerkingen hieronder zijn opgetreden in klinische onderzoeken met Foclivia:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Pijn/gevoeligheid op de plaats van de injectie
- Verharding van de huid op de plaats van de injectie
- Roodheid op de plaats van de injectie
- Zwelling van de injectieplaats
- Blauwe plekken op de huid bij de injectieplaats*
- Pijnlijke spieren
- Hoofdpijn
- Vermoeidheid
- Algemeen onbehaaglijk gevoel
- Koude rillingen
- Zweten*
- Misselijkheid*
- Verandering in eetgewoonten**
- Diarree
- Braken
- Zweten en ongebruikelijk zweten**
- Slaperigheid**
- Prikkelbaarheid**
- Ongewoon huilen**
- Koorts***

* Gemeld als 'vaak' bij volwassenen en ouderen

** Alleen gemeld bij zuigelingen en jonge kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden

*** Alleen gemeld als 'zeer vaak' bij kinderen van 6 maanden tot en met 8 jaar. Gemeld als 'vaak' bij jongeren tot 18 jaar en volwassenen van 9-60 jaar en 'soms' bij ouderen (ouder dan 61 jaar)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Pijnlijke gewrichten
- Bloeding op de injectieplaats

- Verlies van eetlust

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Netelroos (urticaria)

Deze bijwerkingen zijn doorgaans lichte bijwerkingen en verdwijnen zonder behandeling binnen 3 dagen. RAADPLEEG UW ARTS als de verschijnselen aanhouden.

Bijwerkingen bij patiënten met onderliggende langdurige medische problemen, zoals diabetes, longziekte of hartproblemen, en een verzwakt immuunsysteem (immunodeficiëntie) zoals HIV-patiënten

Misselijkheid, pijnlijke gewrichten, diarree en gebrek aan eetlust werden vaak gemeld bij deze patiënten. Daarnaast werd braken vaak gemeld.

Andere zeldzame bijwerkingen die zijn geobserveerd na routinegebruik:

De extra bijwerkingen hieronder zijn opgetreden in de dagen of weken na de vaccinatie met een ander vaccin, genaamd Focetria H1N1v, dat lijkt op Foclivia en met hetzelfde adjuvans. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij Foclivia.

- Generaliseerde huidreacties waaronder
 - Jeuk
 - Uitslag of zwelling van de huid en slijmvliezen
 - Angio-oedeem (abnormale zwelling van de huid, meestal rond de ogen, lippen, tong, handen of voeten, vanwege een allergische reactie)
- Verstoringen van het maag- en darmstelsel, zoals
 - Buikpijn
- Duizeligheid, slaperigheid
- Neurologische aandoeningen zoals
 - ernstige stekende of kloppende pijn langs een of meerdere zenuwbanen
 - tintelingen
 - toevallen
 - neuritis (ontsteking van zenuwen)
 - syncope of presyncope (flauwvallen of het gevoel hebben te gaan flauwvallen)
- Gezwollen lymfeklieren, hartkloppingen (onregelmatige of krachtige hartslag), tachycardie (snellere hartslag dan normaal), zwakte, pijn in de ledematen, hoesten en asthenie (ongewone zwakte).
- Allergische reacties met mogelijke kortademigheid, piepende ademhaling, zwelling van de keel of die leiden tot een gevaarlijke daling van de bloeddruk die in een shock kan resulteren als deze niet wordt behandeld. Artsen weten dat dit kan gebeuren en kunnen in zulke gevallen een spoedbehandeling geven.

De bijwerkingen hieronder zijn daarnaast nog opgetreden in de dagen of weken na de vaccinatie met vaccins met en zonder adjuvans die elk jaar routinematig worden gegeven om seizoensgriep te voorkomen. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij Foclivia.

- Weinig bloedplaatjes in het bloed, waardoor bloedingen of blauwe plekken kunnen ontstaan
- Vasculitis (ontsteking van de bloedvaten die huiduitslag, gewrichtspijn en nierstoornissen kan veroorzaken)

- Erythema multiforme (een soort allergische huidreactie die optreedt als reactie op geneesmiddelen, infecties of ziekte)
- Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis (ontsteking van het centrale zenuwstelsel) en een soort verlamming die guillain-barrésyndroom wordt genoemd
- Zwelling, pijn en roodheid op de injectieplaats die groter zijn dan 10 cm en langer dan één week aanhouden (cellulitis-achtige reactie op de injectieplaats)
- Uitgebreide zwelling van geïnjecteerde ledemaat die meer dan één week aanhoudt

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket 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). Niet in de vriezer bewaren. Weggooien als het vaccin bevroren is geweest. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel:

De werkzame stoffen van het vaccin zijn gezuiverde viruseiwitten (haemagglutinine en neuraminidase genoemd). Deze eiwitten worden afgehaald van het oppervlak van influenzavirussen, die worden gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen en geïnactiveerd met formaldehyde. De viruseiwitten worden bereid van een stam van het influenzavirus die voldoet aan de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie en aan het EU-besluit voor een officieel bevestigde pandemie. Eén dosis vaccin (0,5 ml) bevat minimaal 7,5 microgram haemagglutinine van de volgende aanbevolen influenzavirusstam:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Het vaccin bevat een 'adjuvans' (een mengsel met squaleen) om een betere reactie te bevorderen. Het adjuvans bevat ook de stoffen polysorbaat 80 en sorbitaantrioleaat in een citraatbuffer (natriumcitraat, citroenzuur).

- De andere stoffen in dit middel:

De overige stoffen in dit middel zijn: thiomersal, natriumchloride, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumfosfaat-dihydraat, magnesiumchloride-hexahydraat, calciumchloride-dihydraat en water voor injecties.

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

Foclivia is een melkwitte vloeistof.

Het wordt geleverd in een injectieflacon met tien doses (elk 0,5 ml) voor injectie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italië

Fabrikant

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in (MM/JJJ)

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

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

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

Flacon voor meerdere doses: Flacon met 10 doses (van elk 0,5 ml) voor injectie

Voorschriften voor toediening van het vaccin:

Het vaccin mag in geen enkele omstandigheid intravasculair of intradermaal worden toegediend. Er zijn geen gegevens waarbij met Foclivia de subcutane toedieningsweg wordt gebruikt.

Schud de flacon voor meerdere doses voorzichtig telkens voordat u een dosis van het vaccin (0,5 ml) optrekt in een spuit. Na het schudden is het normale uiterlijk van Foclivia een melkwitte suspensie. Hoewel Foclivia in flacons voor meerdere doses een conserveermiddel bevat dat microbiële groei remt, is het zoveel mogelijk beperken van het risico op contaminatie van de flacon voor meerdere doses tijdens het optrekken van elke dosis de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Noteer op het flacon-etiket datum en tijd van het voor het eerst optrekken van een dosis. Koel tussen de gebruiksmomenten door de flacon voor meerdere doses weer af tot de aanbevolen bewaartemperatuur tussen 2 °C en 8 °C.

De flacon voor meerdere doses moet bij voorkeur binnen 24 uur na het voor het eerst optrekken worden gebruikt.

Er zijn gegevens beschikbaar die suggereren dat de flacon voor meerdere doses kan worden gebruikt gedurende maximaal 72 uur na het voor het eerst optrekken, hoewel dergelijke langdurige bewaarperioden niet de voorkeur hebben.

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