

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Incellipan suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigeen, geïnactiveerd, met adjuvans, bereid in celkweken).

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Oppervlakteantigenen van het influenzavirus (hemagglutinine en neuraminidase), geïnactiveerd, van de stam*:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-achtige stam (NIBRG-23) 7,5 microgram**
per dosis van 0,5 ml

* gekweekt in *Madin Darby Canine Kidney* (MDCK)-cellen

** tot expressie gebracht in microgram hemagglutinine.

Adjuvans MF59C.1 dat per dosis van 0,5 ml het volgende bevat:

squaleen	9,75 milligram
polysorbaat 80	1,175 milligram
sorbitantrioleaat	1,175 milligram
natriumcitraat	0,66 milligram
citroenzuur	0,04 milligram

Dit vaccin is in overeenstemming met de aanbevelingen van de WHO en het EU-besluit in een officieel bevestigde pandemische situatie.

Incellipan kan sporen bevatten van bèta-propiolacton, polysorbaat 80 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 (injectie).
Melkwitte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Incellipan is geïndiceerd voor gebruik bij actieve immunisatie tegen influenza in een officieel bevestigde pandemie.

Incellipan moet gebruikt worden in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 6 maanden

Incellipan wordt intramusculair toegediend met een kuur van 2 doses van elk 0,5 ml. Het wordt aanbevolen de tweede dosis 3 weken na de eerste dosis toe te dienen.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere personen van ≥ 65 jaar.

Pediatrische patiënten (zuigelingen < 6 maanden)

De veiligheid en werkzaamheid van Incellipan bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Boosterdosis

De noodzaak van een of meerdere booster doses na het primaire vaccinatieschema is niet vastgesteld. Een vroege daling van de antistofwaarden is waargenomen, met name bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Incellipan moet intramusculair worden toegediend.

Voor personen van 12 maanden en ouder is de injectieplaats bij voorkeur de deltapier van de bovenarm; voor zuigelingen in de leeftijd van 6 tot 12 maanden is de injectieplaats bij voorkeur de anterolaterale dij.

Het vaccin mag niet intravasculair, subcutaan of intradermaal worden toegediend.

Het vaccin mag niet in dezelfde spuit met andere vaccins of geneesmiddelen worden gemengd.

Voor voorzorgen voorafgaand aan toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies over hantering en afvoer, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor mogelijke sporen zoals bèta-propiolacton, cetyltrimethylammoniumbromide en polysorbaat 80. Voorgeschiedenis van een anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie na een eerdere dosis van een influenzavaccin.

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 geneesmiddel goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid en anafylaxie

Een gepaste medische behandeling en toezicht moeten altijd onmiddellijk beschikbaar zijn ingeval zich een anafylactische reactie voordoet na de toediening van het vaccin. Na vaccinatie wordt nauwlettende observatie gedurende 15 minuten aanbevolen.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen voorkomen in verband met vaccinatie als een psychogene reactie op de injectie met een naald. Het is belangrijk dat er maatregelen zijn ingesteld om letsel door flauwvallen te vermijden.

Gelijktijdige ziekte

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen met een acute ernstige febrile ziekte of acute infectie. Uitstel van vaccinatie is echter niet nodig bij de aanwezigheid van een niet-ernstige infectie en/of laaggradige koorts.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Net als andere intramusculaire injecties moet het vaccin met voorzichtigheid worden toegediend aan personen die worden behandeld met anticoagulantia of die trombocytopenie of een bloedingsstoornis hebben (zoals hemofilie), omdat bij die personen een bloeding of blauwe plek kan optreden na een intramusculaire toediening.

Beperkingen van de werkzaamheid van het vaccin

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

Op basis van humorale immunoresponsen op de vaccinstam A/turkey/Turkey/1/2005 is het mogelijk dat er na twee doses Incellipan, zoals met elk vaccin, niet bij alle gevaccineerden een beschermende immunorespons wordt veroorzaakt.

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

Duur van bescherming

De duur van bescherming na het primaire vaccinatieschema is niet bekend.

Een daling van antistoftiters is waargenomen bij een evaluatie 6 en 12 maanden na de primaire vaccinatierreeks met de A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-stam.

Immuungecompromitteerde personen

De werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van het vaccin zijn niet geëvalueerd bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die behandeld worden met een immunosuppressivum. De immunorespons van Incellipan kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen en is mogelijk onvoldoende om bescherming te bieden.

Convulsies

Hoewel er geen postmarketinggegevens beschikbaar zijn over het gebruik van Incellipan, zijn er tijdens de pandemie van 2009 gevallen van convulsie (met en zonder koorts) gemeld voor H1N1-vaccins die geproduceerd waren met het MF59-adjuvans, dat ook voor Incellipan wordt gebruikt.

De meerderheid van febrile convulsies deden zich voor bij pediatrische proefpersonen. Sommige gevallen zijn waargenomen bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van epilepsie. De arts moet extra alert zijn bij proefpersonen die epilepsie hebben en moet de gevaccineerden (of ouders) informeren over de kans dat zich een convulsie voordoet (zie rubriek 4.8).

Hulpstoffen 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, d.w.z. in wezen ‘kaliumvrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Als Incellipan tegelijkertijd met een of meerdere andere injecteerbare vaccins wordt gegeven, moeten de vaccins altijd in verschillende ledematen worden toegediend. NB: bijwerkingen kunnen dan sterker zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Incellipan bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit; zie rubriek 5.3.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de voordelen en mogelijke risico's van toediening van het vaccin aan zwangere vrouwen afwegen, daarbij rekening houdend met de officiële aanbevelingen.

Borstvoeding

Incillipan is niet geëvalueerd tijdens borstvoeding. Het vaccin wordt naar verwachting niet uitgescheiden in de moedermelk en er worden geen effecten verwacht bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen.

Vruchtbaarheid

Een onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij vrouwelijke konijnen die Incellipan kregen toegediend, duidde niet op een verminderde vruchtbaarheid.

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

Incillipan heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige van de bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden vermeld, kunnen echter een invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassenen van 18 jaar en ouder

De meest voorkomende lokale en systemische reacties die binnen 7 dagen na toediening zijn gemeld bij volwassenen, waren injectieplaatspijn (51%), vermoeidheid (22%), hoofdpijn (20%), malaise (19%), myalgie (14%) en artralgie (11%).

Ernstige reacties bij proefpersonen die aH5N1c toegediend kregen, zijn voor elke reactie gemeld bij 1% of minder proefpersonen. Reactogeniciteit was hoger na de eerste dosis dan na de tweede dosis.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op drie klinische onderzoeken met 3.579 proefpersonen (zie rubriek 5.1).

De bijwerkingen worden vermeld in overeenstemming met de volgende afspraak voor frequentie en voor systeem/orgaanklasse van MedDRA: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld bij volwassenen van 18 jaar en ouder

Systeem/ orgaanklasse volgens MedDRA	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Lymfadenopathie
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn		Duizeligheid
Maagdarmstelsel- aandoeningen		Verlies van eetlust, nausea	Diarree, braken
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Rash, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Myalgie, artralgie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Injectieplaats pijn, vermoeid- heid, malaise	Koude rillingen, injectieplaats- kneuzing, injectieplaats- verharding, koorts	Injectieplaats- erytheem, injectieplaats- hemorragie

Oudere patiënten

Bij navraag meldden oudere personen van 65 jaar en ouder in het algemeen minder lokale en systemische reacties dan jongere volwassenen.

Pediatrische patiënten van 6 maanden tot 18 jaar

Klinische veiligheidsgegevens voor Incellipan bij kinderen van 6 maanden tot 18 jaar zijn verzameld in onderzoek V89_11.

Dit was een gerandomiseerd, gecontroleerd, fase 2-multicenteronderzoek dat geblindeerd was voor de waarnemer en dat werd uitgevoerd bij kinderen van 6 maanden tot 18 jaar die ofwel twee doses van 0,5 ml (7,5 mcg HA van H5N1 met 0,25 ml MF59), ofwel 0,25 ml (3,75 mcg HA van H5N1 met 0,125 ml MF59) van het vaccin kregen, met een tussenperiode van 21 dagen.

In totaal kregen 658 proefpersonen in de veiligheidspopulatie ten minste één dosis (dosis van 7,5 mcg N=329; dosis van 3,75 mcg N=329).

Na elke vaccinatie werden gedurende 7 dagen na vaccinatie bevraagde lokale en systemische bijwerkingen verzameld van alle kinderen, opgesplitst in twee leeftijdscohorten (6 maanden tot 6 jaar en 6 tot 18 jaar).

In zowel de groep met een dosis van 7,5 mcg als de groep met een dosis van 3,75 mcg was de meerderheid van de bevroegde lokale en systemische bijwerkingen licht en matig intens en verdwenen de bijwerkingen binnen een paar dagen. De frequentie van bevroegde lokale en systemische bijwerkingen was vergelijkbaar tussen de dosis van 7,5 mcg en de dosis van 3,75 mcg.

De meest voorkomende ($\geq 10\%$) bevroegde lokale en systemische bijwerkingen die binnen 7 dagen na toediening van Incellipan werden gemeld bij kinderen van 6 maanden tot 6 jaar waren gevoeligheid op de injectieplaats (56%), prikkelbaarheid (30%), slaperigheid (25%), verandering in eetgewoonten (18%) en koorts (16%).

De meest voorkomende ($\geq 10\%$) bevroegde lokale en systemische bijwerkingen die binnen 7 dagen na toediening van Incellipan werden gemeld bij kinderen van 6 tot 18 jaar waren injectieplaatspijn (68%), myalgie (30%), vermoeidheid (27%), malaise (25%), hoofdpijn (22%), verlies van eetlust (14%), nausea (13%) en artralgie (13%).

Lokale en systemische bijwerkingen die gemeld werden bij proefpersonen die ofwel een dosis van 7,5 mcg, ofwel een dosis van 3,75 mcg aH5N1c kregen in onderzoek V89_11, worden hieronder gegeven in tabel 2.

De bijwerkingen worden vermeld in overeenstemming met de volgende afspraak voor frequentie en voor systeem/orgaanklasse van MedDRA: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabel 2: Bijwerkingen bij kinderen van 6 maanden tot 18 jaar

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie	
		6 maanden tot 6 jaar	6 tot 18 jaar
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn		Zeer vaak
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Nausea		Zeer vaak
	Verminderde eetlust ¹	Zeer vaak	Zeer vaak
	Braken	Vaak	Vaak
	Diarree	Vaak	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie		Zeer vaak
	Artralgie		Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatspijn/-gevoeligheid ²	Zeer vaak	Zeer vaak
	Injectieplaatserytheem	Vaak	Vaak
	Injectieplaatsverharding	Vaak	Vaak
	Vermoeidheid		Zeer vaak
	Somnolentie ³	Zeer vaak	
	Malaise		Zeer vaak
	Prikkelbaarheid	Zeer vaak	
Koorts	Zeer vaak ⁴	Vaak	

¹ De termen 'verandering in eetgewoonten' en 'verlies van eetlust' werden verzameld bij kinderen van respectievelijk 6 maanden tot < 6 jaar oud en 6 tot 18 jaar oud

² Injectieplaatsgevoeligheid werd verzameld bij kinderen van 6 maanden tot < 6 jaar oud

³ De term 'slaperigheid' werd verzameld bij kinderen van 6 maanden tot < 6 jaar oud

⁴ In de leeftijdsgroep van 6 maanden tot < 6 jaar werd koorts gemeld met percentages van 16% bij proefpersonen die de dosis van 7,5 mcg kregen en 8% bij proefpersonen die de dosis van 3,75 mcg kregen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is geen postmarketingervaring na toediening van Incellipan. De volgende postmarketingbijwerkingen zijn echter gemeld na gebruik van influenzavaccins in het algemeen (tabel 3).

Tabel 3: Postmarketingervaring gemeld na gebruik van influenzavaccins in het algemeen

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking¹
Immuunsysteem-aandoeningen	Allergische reacties, zoals directe hypersensitiviteit, anafylaxie waaronder dyspneu, bronchospasme, larynxoedeem, die in zeldzame gevallen leidden tot anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Neuralgie, paresthesie, neuritis, convulsies, encefalomyelitis, Guillain-Barré-syndroom, angstgerelateerde reacties bij vaccinatie waaronder presyncope en syncope
Bloedvataandoeningen	Vasculitis die mogelijk verband houdt met voorbijgaande betrokkenheid van de nieren
Huid- en onderhuidaandoeningen	Gegeneraliseerde huidreacties zoals urticaria, niet-specifieke rash, en lokale allergische reacties waaronder angio-oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Uitgebreide zwelling van gevaccineerde ledemaat

¹ Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Daarnaast zijn bij postmarketingbewaking de volgende bijwerkingen gemeld met aH1N1 (een monovalent influenzavaccin dat tijdens de influenzapandemie van 2009 een vergunning kreeg voor gebruik vanaf de leeftijd van 6 maanden en dat hetzelfde MF59-adjuvans bevat als Incellipan) (tabel 4).

Tabel 4: Postmarketingervaring gemeld na gebruik van een vergelijkbaar pandemisch influenzavaccin (aH1N1)

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking¹
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie
Hartaandoeningen	Hartklopping, tachycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierzwakte, pijn in extremiteiten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie

¹ Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

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 is geen ervaring van overdosering met het Incellipan-vaccin. In geval van overdosering moeten de vitale functies worden gemonitord en wordt een mogelijke symptomatische behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, influenzavaccin, ATC-code J07BB02.

Deze rubriek beschrijft de klinische ervaring met het vaccin voor pandemische paraatheid.

Vaccins voor pandemische paraatheid bevatten influenza-antigenen die verschillen van de influenza-antigenen in de momenteel circulerende influenzavirussen. Deze antigenen kunnen beschouwd worden als 'nieuwe' antigenen en simuleren een situatie waarbij de te vaccineren populatie immunologisch naïef is. Gegevens verkregen met een vaccin voor pandemische paraatheid zullen een vaccinatiestrategie ondersteunen die wellicht zal worden gebruikt voor het pandemisch vaccin: klinische gegevens over de immunogeniciteit, veiligheid en reactogeniciteit verkregen met vaccins voor pandemische paraatheid zijn relevant voor de pandemische vaccins.

Volwassenen

Onderzoek V89_18 was een gerandomiseerd, gecontroleerd fase 3-multicenteronderzoek dat geblindeerd was voor de waarnemer en dat uitgevoerd werd in de Verenigde Staten met volwassenen van 18 jaar en ouder die ofwel aH5N1c, ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie als placebo kregen, met een tussenperiode van 21 dagen. In totaal kregen 2.988 proefpersonen (18 tot 65 jaar N=1.488; ≥ 65 jaar N=1.500) in de populatie volgens het protocol beide doses van aH5N1c (N=2.249) of placebo (N=739). Hemagglutineremmende antistoftiters (HI-antistoftiters) tegen de A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-stam werden geëvalueerd in serum dat 21 dagen na de tweede dosis werd verkregen.

HI-titers werden geëvalueerd in overeenstemming met de vooraf gespecificeerde criteria voor het percentage proefpersonen met seroconversie (gedefinieerd als vóór vaccinatie een HI-titer $< 1:10$ en na vaccinatie een HI-titer $\geq 1:40$ of vóór vaccinatie een HI-titer $\geq 1:10$ en een ≥ 4 keer hogere HI-titer) en het percentage proefpersonen met een HI-titer $\geq 1:40$. Een evaluatie van het percentage proefpersonen met seroconversie of na vaccinatie een HI-titer $\geq 1:40$ vond plaats volgens leeftijdsgroep (18 tot 65 jaar en ≥ 65 jaar). Voor de criteria voor succes moest de ondergrens van het 2-zijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor het percentage proefpersonen met seroconversie $\geq 40\%$ zijn voor proefpersonen van 18 tot 65 jaar en $\geq 30\%$ voor proefpersonen ≥ 65 jaar. Voor het percentage proefpersonen met een HI-titer $> 1:40$ moest de ondergrens van het 2-zijdig 95%-BI $\geq 70\%$ zijn voor proefpersonen ≥ 18 jaar tot 65 jaar, en $\geq 60\%$ voor proefpersonen ≥ 65 jaar.

Bij proefpersonen van 18 tot 65 jaar en proefpersonen ≥ 65 jaar werden 21 dagen na de tweede vaccinatie de vooraf gespecificeerde criteria voor het percentage proefpersonen met seroconversie en een HI-titer $\geq 1:40$ bereikt (tabel 5). In onderzoek V89_04 voor volwassenen van 18 tot 65 jaar en onderzoek V89_13 voor volwassenen van 65 jaar en ouder werden vergelijkbare immunogeniciteitsresultaten waargenomen.

Tabel 5. Seroconversiepercentages, percentage proefpersonen met een HI-titer $\geq 1:40$ en geometrisch gemiddelde verhouding (*geometric mean ratio*, GMR) van de titer na aH5N1c of placebo (21 dagen na 2 vaccinaties) (PPS^a – onderzoek V89_18)

	Volwassenen van 18 tot 65 jaar		Volwassenen van 65 jaar en ouder	
	aH5N1c (N=1.076)	Placebo (N=349)	aH5N1c (N=1.080)	Placebo (N=351)
Seroconversie^b (95%-BI)	79,9% (77,4; 82,3)	0,3% (0,0; 1,6)	54,0% (51,0; 57,0)	1,7% (0,6; 3,7)
HI-titer $\geq 1:40$ (95%-BI)	95,0% (93,4; 96,2)	8,5% (5,9; 12,1)	85,7% (83,3; 87,9)	20,8% (16,6; 25,8)
GMR dag 43/dag 1^c (95%-BI)	12,7 (11,9; 13,5)	0,8 (0,7; 0,9)	4,9 (4,6; 5,2)	0,8 (0,8; 0,9)

^a PPS: Per-protocol-set, proefpersonen die op juiste wijze 2 doses van aH5N1c toegediend kregen in overeenstemming met het onderzoeksprotocol

^b Seroconversie is gedefinieerd als vóór vaccinatie een HI-titer $< 1:10$ en na vaccinatie een HI-titer $\geq 1:40$ of vóór vaccinatie een HI-titer $\geq 1:10$ en een ≥ 4 keer hogere HI-titer.

^c Geometrisch gemiddelde HI-titers op dag 43 ten opzichte van dag 1

Vet gedrukt geeft weer dat het vooraf gespecificeerde criterium werd bereikt, d.w.z. een ondergrens van het 2-zijdig 95%-BI voor seroconversie $\geq 40\%$, en voor het percentage proefpersonen met HI-antistoffiters van $\geq 1:40$ een ondergrens van het 2-zijdig 95%-BI $\geq 70\%$ voor proefpersonen van 18 tot 65 jaar en $\geq 60\%$ voor proefpersonen van 65 jaar en ouder.

De *MicroNeutralisation* (MN)-assay werd gebruikt om de immunologische respons tegen de homologe stam te meten bij een subgroep van 76 volwassenen van 18 tot 65 jaar in onderzoek V89_18. Met gebruikmaking van de MN-assay werd in vergelijking met dag 1 bij 90% van de proefpersonen op dag 43 een ten minste 4 keer hogere titer bereikt ten opzichte van de titer bij de uitgangssituatie en op dag 43 werden 24 keer hogere geometrisch gemiddelde titers (GMT's) bereikt.

Een daling van antistoffiters is 6 maanden na de primaire vaccinatierreeks met de A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-stam waargenomen, met GMR's van 1,53 (95%-BI: 1,44; 1,61) bij volwassenen van 18 tot 65 jaar en 0,97 (95%-BI: 0,91; 1,02) bij volwassenen van ≥ 65 jaar. Enigszins hogere maar in het algemeen vergelijkbare GMR's zijn waargenomen na 12 maanden in de fase 2-onderzoeken V89_04 (GMR 1,95 [95%-BI: 1,73; 2,19] bij volwassenen van 18 tot 65 jaar) en V89_13 (GMR 1,97 [97,5%-BI: 1,76; 2,2] bij volwassenen van ≥ 65 jaar). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor een periode langer dan 12 maanden.

Kruisreactiviteitsgegevens bij volwassenen

Kruisreactieve immuunrespons veroorzaakt door A/turkey/Turkey/1/2005 (clade 2.2.1)

In de fase 2-onderzoeken, V89_04 en V89_13, werden drie weken na de tweede vaccinatie immuunresponsen geëvalueerd tegen vijf heterologe H5N1-stammen: A/Anhui/1/2005 (clade 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (clade 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (clade 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1.3) en A/Vietnam/1203/2004 (clade 1). GMT's van HI op dag 43 ten opzichte van dag 1 waren 2 tot 7,3 keer hoger bij proefpersonen van 18 tot 65 jaar (onderzoek V89_04) en 1,5 tot 4,8 keer hoger bij proefpersonen ≥ 65 jaar (onderzoek V89_13). Het percentage proefpersonen met seroconversie of een HI-titer $\geq 1:40$ op dag 43 varieerde van 28% tot 64% bij proefpersonen van 18 tot 65 jaar en van 17% tot 57% bij proefpersonen ≥ 65 jaar. Tabel 6 geeft de gegevens over immuunresponsen tegen de heterologe H5N1-stammen.

Tabel 6. Seroconversiepercentages, percentage proefpersonen met een HI-titer $\geq 1:40$ en geometrisch gemiddelde verhouding (GMR) van de titer na aH5N1c (21 dagen na 2 vaccinaties)

tegen heterologe H5N1-stammen bij proefpersonen van 18 tot 65 jaar en ≥ 65 jaar (FAS^a – onderzoek V89_04 en V89_13)

	Volwassenen van 18 tot 65 jaar (V89_04) N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Seroconversie^b (97,5%-BI)	28% (16; 41)	55% (41; 69)	55% (41; 69)	35% (22; 49)	52% (38; 66)
HI-titer $\geq 1:40$ (97,5%-BI)	28% (16; 41)	58% (44; 71)	64% (50; 76)	35% (22; 49)	54% (40; 67)
GMR dag 43/dag 1^c (95%-BI)	2,1 (1,3; 3,4)	6,5 (3,6; 12)	7,3 (4,0; 13)	3,1 (1,8; 5,4)	7,0 (3,8; 13)
	Volwassenen ≥ 65 jaar (V89_13) N=35				
Seroconversie^b (95%-BI)	17% (6; 36)	43% (24; 63)	46% (27; 66)	26% (11; 46)	43% (24; 63)
HI-titer $\geq 1:40$ (95%-BI)	17% (6; 36)	49% (29; 68)	57% (37; 76)	26% (11; 46)	51% (32; 71)
GMR dag 43/dag 1^c (95%-BI)	1,5 (0,9; 2,6)	3,6 (1,6; 8,2)	4,8 (2,3; 10)	2,1 (1,1; 3,8)	4,3 (2,0; 9,2)

^a FAS: volledige analyseset (*Full Analysis Set*), proefpersonen die ten minste één onderzoeksvaccinatie toegediend kregen en immunogeniciteitsgegevens verstrekten op dag 1 en dag 43

^b Seroconversie is gedefinieerd als vóór vaccinatie een HI-titer $< 1:10$ en na vaccinatie een HI-titer $\geq 1:40$ of vóór vaccinatie een HI-titer $\geq 1:10$ en een ≥ 4 keer hogere HI-titer.

^c Geometrisch gemiddelde HI-titers op dag 43 ten opzichte van dag 1

Met gebruikmaking van de *MicroNeutralisation* (MN)-assay tegen de 5 heterologe stammen werd door 32% tot 88% van de proefpersonen van 18 tot 65 jaar en door 26% tot 74% van de proefpersonen ≥ 65 jaar op dag 43 een ten minste 4 keer hogere titer bereikt ten opzichte van de titer bij de uitgangssituatie. GMT's van MN op dag 43 ten opzichte van dag 1 waren 4,8 tot 34 keer hoger bij proefpersonen van 18 tot 65 jaar (onderzoek V89_04) en 3,7 tot 12 keer hoger bij proefpersonen ≥ 65 jaar (onderzoek V89_13).

Pediatrische patiënten van 6 maanden tot 18 jaar

Immunogeniciteitsgegevens voor aH5N1c bij kinderen van 6 maanden tot 18 jaar werden geëvalueerd in onderzoek V89_11. Dit was een gerandomiseerd, gecontroleerd multicenteronderzoek dat geblindeerd was voor de waarnemer en dat werd uitgevoerd bij kinderen van 6 maanden tot 18 jaar die twee doses van ofwel 7,5 mcg HA van H5N1 met MF59 per 0,5 ml, ofwel 3,75 mcg HA van H5N1 met MF59 per 0,25 ml kregen, met een tussenperiode van 21 dagen.

In totaal kregen 577 proefpersonen in de populatie van de volledige analyse de dosis van 7,5 mcg (N=329) of de dosis van 3,75 mcg (N=329). De proefpersonen werden opgesplitst in drie leeftijdscohorten: 6 tot 36 maanden (N=177), 3 tot 9 jaar (N=193) en 9 tot 18 jaar (N=207); 53% van de proefpersonen was mannelijk. 73% van de deelnemers was Aziatisch, 22% was wit, 3% was zwart of Afro-Amerikaans. HI-antistofiters tegen de A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-stam werden geëvalueerd in serum dat 21 dagen na de tweede dosis werd verkregen bij de drie leeftijdscohorten (6 tot 36 maanden, 3 tot 9 jaar en 9 tot 18 jaar).

Het percentage proefpersonen met seroconversie en een HI-titer van $\geq 1:40$ na vaccinatie werden geëvalueerd in overeenstemming met vooraf gespecificeerde criteria. De criteria voor succes voor het percentage proefpersonen met seroconversie waren dat de ondergrens van het 2-zijdig 97,5%-BI

≥ 40% moest zijn en voor het percentage proefpersonen met een HI-titer > 1:40 moest de ondergrens van het 2-zijdig 97,5%-BI ≥ 70% zijn voor alle drie de leeftijdscohorten.

In alle drie de leeftijdscohorten (6 tot 36 maanden, 3 tot 9 jaar en 9 tot 18 jaar) werden 21 dagen na de tweede vaccinatie de vooraf gespecificeerde criteria voor het percentage proefpersonen met seroconversie en een HI-titer ≥ 1:40 bereikt met ofwel de dosis van 7,5 mcg, ofwel de dosis van 3,75 mcg. Tabel 7 geeft gegevens voor de aanbevolen dosis.

Tabel 7. Seroconversiepercentages, percentage proefpersonen met een HI-titer ≥ 1:40 en geometrisch gemiddelde verhouding (GMR's) van de titer na vaccinatie met aH5N1c in onderzoek V89_11 (FAS^a)

Formulering: 7,5 mcg HA/100% MF59				
	Algehele populatie	Leeftijdsgroepen		
	6 maanden tot 18 jaar	6 tot 36 maanden	3 tot 9 jaar	9 tot 18 jaar
Seroconversie^b (97,5%-BI)^c	96% (93-98) N=279	99% (94; 100) N=84	98% (92; 100) N=93	92% (85; 97) N=102
HI-titer ≥ 1:40 (97,5%-BI)^c	96% (92-98) N=287	98% (92; 100) N=91	98% (93; 100) N=94	92% (85; 97) N=102
GMR dag 43/dag 1^d (97,5%-BI)^c	262 (190-361) N=279	302 (192-476) N=84	249 (153-404) N=93	186 (105-328) N=102
Formulering: 3,75 mcg HA / 50% MF59				
Seroconversie^b (97,5%-BI)^c	86% (81-90) N=288	94% (87-98) N=85	86% (77-92) N=98	79% (70-86) N=105
HI-titer ≥ 1:40 (97,5%-BI)^c	86% (81-90) N=288	94% (87-98) N=85	86% (77-92) N=98	79% (70-86) N=105
GMR dag 43/dag 1^d (97,5%-BI)^c	84 (61-116) N=288	116 (74-181) N=85	73 (44-121) N=98	58 (34-101) N=105

^a FAS: volledige analyseset (*Full Analysis Set*), proefpersonen die ten minste één dosis van 7,5 mcg of 3,75 mcg van aH5N1c toegediend kregen en immunogeniciteitsgegevens verstrekten op dag 1 en dag 43

^b Seroconversie is gedefinieerd als vóór vaccinatie een HI-titer < 1:10 en na vaccinatie een HI-titer ≥ 1:40 of een vóór vaccinatie HI-titer ≥ 1:10 en een ≥ 4 keer hogere HI-titer.

^c 95%-BI gebruikt voor leeftijdssubgroepen

^d Geometrisch gemiddelde HI-titers op dag 43 ten opzichte van dag 1

Vet gedrukt geeft weer dat het vooraf gespecificeerde criterium werd bereikt, d.w.z. een ondergrens van het 2-zijdig 97,5%-BI voor seroconversie ≥ 40%, en voor het percentage proefpersonen met een HI-titer van ≥ 1:40 een ondergrens van het 2-zijdig 97,5%-BI ≥ 70%.

De *MicroNeutralisation* (MN)-assay werd gebruikt voor evaluatie van de immunologische respons tegen de homologe stam (A/turkey/Turkey/1/2005) bij proefpersonen van 6 maanden tot 18 jaar (N=69) die de dosis van 7,5 mcg toegediend kregen in onderzoek V89_11. Met gebruikmaking van de MN-assay werd in vergelijking met dag 1 bij 100% van de proefpersonen op dag 43 een ten minste 4 keer hogere titer bereikt ten opzichte van de titer bij de uitgangssituatie en op dag 43 werden 257 keer hogere GMT's bereikt.

Een daling van antistof-titers werd waargenomen bij een evaluatie 12 maanden na de primaire vaccinatierreeks met de A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-stam (GMR's van de dosis van 7,5 mcg: 12 [97,5%-BI: 8,76; 17]; dosis van 3,75 mcg: 5,62 [97,5%-BI: 4,05; 7,81]), maar de GMR's waren nog steeds hoger dan bij de volwassen populatie. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor een periode langer dan 12 maanden.

Kruisreactiviteitsgegevens bij de pediatrische patiënten van 6 maanden tot 18 jaar

Kruisreactieve immuunrespons veroorzaakt door A/turkey/Turkey/1/2005 (clade 2.2.1)

Bij proefpersonen van 6 maanden tot 18 jaar (onderzoek V89_11) werden drie weken na de tweede vaccinatie immuunresponsen geëvalueerd ten opzichte van vijf heterologe H5N1-stammen: A/Anhui/1/2005 (clade 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (clade 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (clade 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1.3) en A/Vietnam/1203/2004 (clade 1). GMT's van HI op dag 43 waren 8 tot 40 keer hoger dan op dag 1. Het percentage proefpersonen met seroconversie of een HI-titer $\geq 1:40$ op dag 43 varieerde van 32% tot 72% bij proefpersonen van 6 maanden tot 18 jaar. Tabel 8 geeft de gegevens over immuunresponsen tegen de heterologe H5N1-stammen.

Tabel 8. Seroconversiepercentages, percentage proefpersonen met een HI-titer $\geq 1:40$ en geometrisch gemiddelde verhouding (GMR) van de titer na aH5N1c (21 dagen na 2 vaccinaties) tegen heterologe H5N1-stammen bij proefpersonen van 6 maanden tot 18 jaar (FAS^a – onderzoek V89_11)

	Kinderen van 6 maanden tot 18 jaar (V89_11)				
	N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Seroconversie^b (97,5%-BI)	32% (20; 46)	72% (59; 84)	54% (40; 67)	36% (24; 50)	54% (40; 68)
HI-titer $\geq 1:40$ (97,5%-BI)	32% (20; 46)	72% (59; 84)	54% (40; 67)	36% (24; 50)	54% (40; 68)
GMR dag 43/dag 1^c (97,5%-BI)	8,4 (4,0; 17)	40 (15; 109)	34 (11; 105)	11 (4,9; 25)	23 (8,5; 60)

^a FAS: volledige analyseset (*Full Analysis Set*), proefpersonen die ten minste één onderzoeksvaccinatie toegediend kregen en immunogeniciteitsgegevens verstrekten op dag 1 en dag 43

^b Seroconversie is gedefinieerd als vóór vaccinatie een HI-titer $< 1:10$ en na vaccinatie een HI-titer $\geq 1:40$ of vóór vaccinatie een HI-titer $\geq 1:10$ en een ≥ 4 keer hogere HI-titer.

^c Geometrisch gemiddelde HI-titers op dag 43 ten opzichte van dag 1

Resultaten van de MN-assay ten opzichte van de 5 heterologe stammen gaven een aanzienlijk percentage pediatrische proefpersonen die een ten minste 4 keer hogere MN-titer bereikten op dag 43, variërend van 83% tot 100%. GMT's van MN op dag 43 ten opzichte van dag 1 waren 13 tot 160 keer hoger bij proefpersonen van 6 maanden tot 18 jaar (onderzoek V89_11).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Incellipan in een of meerdere subgroepen van

pediatrische patiënten bij de preventie van pandemische influenza (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Kaliumchloride
Magnesiumchloridehexahydraat
Dinatriumfosfaatdihydraat
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Water voor injectie.

Voor het adjuvans, zie 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. Het vaccin afvoeren als het bevroren is geweest.
De voorgevulde spuit in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml in een voorgevulde spuit (type I glas) met zuigerstop (broombutylrubber) en voorzien van een luerlocksysteem. Naalden worden niet meegeleverd.
Verpakking met 10 voorgevulde spuiten. Elke voorgevulde spuit bevat 1 dosis van 0,5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorzichtig schudden vóór gebruik. Het normale voorkomen van het vaccin na schudden is een melkwitte suspensie.

Inspecteer vóór toediening de inhoud van elke voorgevulde spuit visueel op deeltjes en/of variatie in uiterlijk. Als een van deze wordt waargenomen, mag het vaccin niet worden toegediend.

Verwijder de dop van de tip door deze linksom los te draaien om de voorgevulde spuit met een luerlocksysteem te gaan gebruiken. Wanneer de dop van de tip is verwijderd, moet een naald worden aangebracht op de spuit door deze rechtsom erop te draaien totdat deze vergrendelt. Gebruik een steriele naald met de juiste maat voor intramusculaire injectie. Wanneer de naald op zijn plaats is vergrendeld, verwijder dan de naaldbeschermer en dien het vaccin toe.

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 Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Nederland

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

EU/1/24/1807/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING 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 VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

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

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Seqirus Inc.
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs
NC 27540
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **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 rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

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.

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 VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid van Incellipan te bevestigen, moet de vergunninghouder tijdens de volgende bevestiging van een pandemie een niet-interventioneel, observationeel onderzoek naar de werkzaamheid uitvoeren bij kinderen en volwassenen en vergelijken met de in een laboratorium bevestigde influenza. De vergunninghouder moet de eindresultaten van dit onderzoek indienen.	Na de bevestiging van een pandemie in de EU en na implementatie van het pandemisch vaccin

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS VOOR DE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Incellipan suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigeen, geïnactiveerd, met adjuvans, bereid in celkweken)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis (0,5 ml) bevat: oppervlakteantigenen van het influenzavirus (hemagglutinine en neuraminidase), geïnactiveerd, gekweekt in *Madin Darby Canine Kidney* (MDCK)-cellen en met MF59C.1 als adjuvans, van de stam:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) 7,5 microgram hemagglutinine

Adjuvans MF59C.1: squaleen, polysorbaat 80, sorbitantrioleaat, natriumcitraat, citroenzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, kaliumchloride, magnesiumchloridehexahydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, kaliumdiwaterstoffosfaat, water voor injectie. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie.

10 voorgevulde spuit(en) (0,5 ml) zonder naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voorzichtig schudden vóór gebruik.

Intramusculair gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. De voorgevulde spuit in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/24/1807/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

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 DE SPUIT

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

Incellipan injectie
Pandemisch influenzavaccin (H5N1)

i.m.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intramusculair gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Incellipan, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigeen, geïnactiveerd, met adjuvans, bereid in celkweken)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin krijgt 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, apotheker 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, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Incellipan en waarvoor wordt dit middel gegeven?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Incellipan en waarvoor wordt dit middel gegeven?

Incellipan is een vaccin dat wordt gegeven om ervoor te zorgen dat u geen griep (influenza) krijgt bij een officieel bevestigde pandemie.

Pandemische griep is een soort griep die soms binnen 10 jaar en soms pas na tientallen jaren voorkomt. Het verspreidt zich snel over de wereld. De klachten van pandemische griep lijken op die van gewone griep maar kunnen erger zijn.

Het vaccin wordt gegeven om ervoor te zorgen dat u geen griep krijgt die door het H5N1-type van het virus wordt veroorzaakt.

Als iemand het vaccin toegediend krijgt, maakt de afweer van het lichaam (immuunsysteem) zijn eigen bescherming (antistoffen) tegen de ziekte. De stoffen in het vaccin kunnen geen griep veroorzaken.

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

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U bent allergisch voor
 - een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6,
 - bèta-propiolacton, polysorbaat 80 of cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB). Dit zijn sporen van het productieproces.
- U heeft een erge allergische reactie gehad (bijvoorbeeld anafylaxie) op een eerdere inenting tegen griep.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin toegediend krijgt.

VOORDAT u dit vaccin toegediend krijgt

- Uw arts of verpleegkundige zorgt ervoor dat de juiste medische behandeling en toezicht direct beschikbaar zijn als na het geven van Incellipan een zeldzame anafylactische reactie ontstaat (een zeer erge allergische reactie met klachten zoals moeite met ademen, duizelig zijn, een zwakke en snelle hartslag, en huiduitslag).
- Vertel het uw arts of verpleegkundige als u zenuwachtig bent voor de inenting of als u ooit bent flauwgevallen na een injectie.
- Vertel het uw arts of verpleegkundige als u plotseling ziek bent, waarbij u last heeft van koorts. Misschien wacht uw arts met uw inenting totdat de koorts weg is. Heeft u lichte koorts of een ontsteking van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid? Dan kunt u toch uw inenting krijgen.
- Vertel het uw arts of verpleegkundige als u gemakkelijk bloedt, gemakkelijk blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt om ervoor te zorgen dat u geen bloedpropjes krijgt.
- Vertel het uw arts of verpleegkundige als de afweer van uw lichaam minder goed werkt. Of als u een behandeling krijgt die invloed heeft op de afweer van uw lichaam. Bijvoorbeeld een geneesmiddel tegen kanker (chemotherapie) of geneesmiddelen die ontstekingen en allergische reacties minder erg maken (corticosteroiden) (zie de rubriek ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’).
- Uw arts moet het u vertellen dat er een kans bestaat dat u een aanval van epilepsie krijgt. Dit geldt vooral als u in het verleden epilepsie heeft gehad.

Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat Incellipan niet alle gevaccineerde personen helemaal beschermt.

Kinderen jonger dan 6 maanden

Op dit moment wordt het vaccin niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 maanden. Dit komt doordat nog niet duidelijk is of het veilig is en goed werkt bij deze leeftijd.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Incellipan nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen of als u kort geleden Seen ander vaccin toegediend heeft gekregen.

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 toegediend krijgt. Uw arts moet uitzoeken wat de voordelen en mogelijke risico's zijn als u het vaccin krijgt.

Er is geen ervaring met het gebruik van Incellipan bij vrouwen die borstvoeding geven. Incellipan komt waarschijnlijk niet in de moedermelk. Daarom heeft dit middel waarschijnlijk geen invloed op baby's die borstvoeding krijgen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige van de bijwerkingen van inenting die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) staan, kunnen kort van invloed zijn op hoe goed u kunt rijden of machines kunt gebruiken. Wacht totdat deze bijwerkingen weg zijn voordat u rijdt en machines gebruikt.

Incellipan bevat natrium en kalium

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

Dit vaccin bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, d.w.z. in wezen ‘kaliumvrij’.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Uw arts of verpleegkundige geeft het vaccin in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

Volwassenen en kinderen van 6 maanden en ouder:

1 dosis (0,5 milliliter) van het vaccin wordt met een injectie in een spier in de bovenarm (deltaspier) of in het bovenbeen gespoten. Waar precies hangt af van hoe oud u bent en hoeveel spiermassa u heeft.

Na een periode van minimaal 3 weken moet een tweede dosis van het vaccin worden gegeven.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Zeer erge bijwerkingen

Na inenting kunnen allergische reacties ontstaan. Deze kunnen erg zijn. Vertel het uw arts direct of ga naar de spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u de volgende kenmerken of klachten van een allergische reactie heeft:

- moeite met ademen,
- duizelig zijn,
- een zwakke en snelle hartslag,
- huiduitslag.

Heeft u deze klachten? Dan is het mogelijk dat u snel medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden.

Andere bijwerkingen

Andere bijwerkingen die kunnen ontstaan met Incellipan staan hieronder.

Volwassenen van 18 jaar en ouder

In klinische onderzoeken bij volwassenen en ouderen, zijn de volgende bijwerkingen ontstaan met Incellipan:

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

- Pijn op de plaats van de injectie
- Spierpijn (myalgie)
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Hoofdpijn
- Moe zijn
- Zich ziek of niet lekker voelen (malaise)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Misselijk zijn
- Geen zin hebben in eten
- Koude rillingen
- Blauwe plek op de plaats van de injectie
- Harde huid op de plaats van de injectie (induratie)
- Koorts

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

- Gezwollen lymfeklieren (lymfadenopathie)
- Duizelig zijn

- Diarree
- Overgeven
- Huiduitslag
- Jeuk (pruritus)
- Rode huid op de plaats van de injectie (erytheem)
- Bloeding op de plaats van de injectie (hemorragie)

Oudere personen van 65 jaar en ouder hebben meestal minder bijwerkingen dan jongere volwassenen.

Kinderen van 6 maanden tot 18 jaar

De bijwerkingen hieronder zijn ontstaan in een klinisch onderzoek met kinderen van 6 maanden tot 18 jaar.

6 maanden tot 6 jaar

Zeer vaak

- Minder zin in eten
- Gevoelige huid op de plaats van de injectie
- Slaperig zijn
- Makkelijk geïrriteerd zijn
- Koorts

Vaak

- Rode huid op de plaats van de injectie (erytheem)
- Harde huid op de plaats van de injectie (induratie)
- Overgeven
- Diarree

6 tot 18 jaar

Zeer vaak

- Hoofdpijn
- Misselijk zijn
- Verminderde eetlust
- Spierpijn (myalgie)
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Pijn op de plaats van de injectie
- Moe zijn
- Zich ziek of niet lekker voelen (malaise)

Vaak

- Rode huid op de plaats van de injectie (erytheem)
- Harde huid op de plaats van de injectie (induratie)
- Koorts
- Overgeven
- Diarree

De volgende extra bijwerkingen zijn gemeld met het gebruik van vaccins tegen seizoensgriep in het algemeen. En met een pandemisch vaccin dat lijkt op Incellipan.

- Tijdelijk weinig bloedplaatjes in het bloed. Hierdoor kunnen bloedingen of blauwe plekken ontstaan (voorbijgaande trombocytopenie)
- Allergische reacties met mogelijk benauwd zijn, piepen bij het ademen, zwelling van de keel, of die zorgen voor een gevaarlijke daling van de bloeddruk. Als dit niet wordt behandeld kan het

overgaan in een shock. Artsen weten dat dit kan gebeuren en hebben dan een spoedbehandeling beschikbaar.

- Problemen met de zenuwen of hersenen, zoals erge of kloppende pijn door een of meerdere zenuwen (neuralgie), tintelingen (paresthesie), ontsteking van de zenuwen (neuritis), epileptische aanvallen (insulten), ontsteking van het centrale zenuwstelsel (encefalomyelitis), een soort verlamming (syndroom van Guillain-Barré), flauwvallen (syncope) of het gevoel hebben te gaan flauwvallen (presyncope), slaperig zijn (sommolentie)
- Onregelmatige of krachtige hartslag (hartkloppingen), hartslag die sneller is dan normaal (tachycardie)
- Ontsteking van de bloedvaten die huiduitslag, gewrichtspijn en nierklachten kan veroorzaken (vasculitis)
- Huidreacties over het hele lichaam, zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (urticaria), niet-specifieke huiduitslag, abnormale zwelling van de huid, meestal rondom de ogen, lippen, tong, handen of voeten, door een allergische reactie (angio-oedeem)
- Uitgebreide zwelling van de arm of het been waar de inenting is gezet
- Hoesten
- Pijn in armen en benen, zwakke spieren
- Pijn in de buik
- Moe zijn en weinig energie hebben (asthenie)

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?

Dit vaccin buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en 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. Het vaccin afvoeren en niet gebruiken als het bevroren is geweest. De voorgevulde spuit in de oorspronkelijke doos bewaren ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Werkzame stof:

De werkzame stoffen van het vaccin zijn gezuiverde viruseiwitten (hemagglutinine en neuraminidase). Deze eiwitten worden gemaakt van een stam van het influenzavirus die voldoet aan de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie en aan het EU-besluit voor een officieel bevestigde pandemische situatie.

Eén dosis (0,5 milliliter) van het vaccin bevat 7,5 microgram hemagglutinine van de influenzavirusstam, A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1). Die influenzavirusstam is gekweekt in *Madin Darby Canine Kidney* (MDCK)-cellen (dit is de specifieke celweek waarin het influenzavirus groeit).

Adjuvans: MF59C.1 is als adjuvans aan dit vaccin toegevoegd. Adjuvantia zijn stoffen die aan bepaalde vaccins worden toegevoegd om de beschermende werking van het vaccin te versnellen, verbeteren en/of verlengen. MF59C.1 is een adjuvans dat squaleen, polysorbaat 80, sorbitantrioleaat, natriumcitraat en citroenzuur bevat.

- Andere stoffen:

De andere stoffen in dit middel zijn: natriumchloride, kaliumchloride, magnesiumchloridehexahydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, kaliumdiwaterstoffosfaat en water voor injecties; zie rubriek 2 'Incellipan bevat natrium en kalium'.

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

Incellipan is een melkwitte suspensie.

Het wordt geleverd in een gebruiksklare spuit met een enkele dosis (0,5 milliliter) voor injectie, in een verpakking met 10 voorgevulde spuiten met een luerlocksysteem. Naalden worden niet meegeleverd.

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Incellipan is voorwaardelijk toegelaten.

Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau 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 Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

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

Een gepaste medische behandeling en toezicht moeten altijd onmiddellijk beschikbaar zijn ingeval zich een zeldzaam anafylactisch voorval voordoet na de toediening van het vaccin.

Voorzichtig schudden vóór gebruik. Het normale voorkomen van het vaccin na schudden is een melkwitte suspensie.

Het vaccin moet vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring worden geïnspecteerd. Ingeval deeltjes en/of variatie in uiterlijk worden waargenomen, mag het vaccin niet worden toegediend.

Verwijder de dop van de tip door deze linksom los te draaien om de zonder naald geleverde voorgevulde spuit met een luerlocksysteem te gaan gebruiken. Wanneer de dop van de tip is verwijderd, moet een naald worden aangebracht op de spuit door deze rechtsom erop te draaien totdat deze vergrendelt. Gebruik een steriele naald met de juiste maat voor intramusculaire injectie. Wanneer de naald op zijn plaats is vergrendeld, verwijder dan de naaldbeschermer en dien het vaccin toe.