

BILAG I
PRODUKTRESUMÈ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Adjupanrix, suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion.
Pandemisk influenzavaccine (H5N1) (split virion, inaktiveret, adjuveret)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Efter rekonstitution indeholder 1 dosis (0,5 ml):

Split influenzavirus, inaktiveret, indeholdende antigen* svarende til:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1)-lignende stamme (NIBRG-14) 3,75 mikrogram**

* opformeret i æg

** hæmagglutinin (HA)

Denne vaccine opfylder WHO's anbefalinger og EU's beslutninger i forbindelse med en pandemi.

AS03-adjuvans bestående af squalen (10,69 mg), DL- α -tocopherol (11,86 mg) og polysorbat 80 (4,86 mg).

Når suspension og emulsion fra hætteglassene sammenblandes, fremkommer en multidosisbeholder. Se pkt. 6.5, for antallet af doser pr. hætteglas.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Vaccinen indeholder 5 mikrogram thiomersal (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion.
Suspensionen er en farveløs, lys, opaliserende væske.
Emulsionen er en hvidlig til gullig, homogen, mælkeagtig væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Influenzaprophylakse ved en officielt erklæret pandemisk situation.

Adjupanrix skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Til voksne i alderen fra 18 år

En dosis på 0,5 ml gives på en bestemt dag.

For at opnå maksimal virkning skal anden dosis på 0,5 ml gives i intervallet mindst 3 uger og indtil 12 måneder efter den initiale dosis.

Baseret på meget få data kan ældre over 80 år have behov for dobbelt dosis Adjupanrix på en bestemt dag og igen efter mindst 3 uger, for at opnå immunrespons (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Børn fra 6 måneder op til 36 måneder:

Der gives en dosis på 0,125 ml (svarende til en kvart voksendosis pr. injektion) på en bestemt dag. Anden dosis på 0,125 ml gives mindst tre uger efter den første dosis, for at opnå maksimal virkning.

Børn og unge fra 36 måneder op til 18 år:

Der gives en dosis på 0,25 ml (svarende til en halv voksendosis pr. injektion) på en bestemt dag. Anden dosis på 0,25 ml gives mindst tre uger efter den første dosis, for at opnå maksimal virkning.

Børn under 6 måneder:

Sikkerhed og virkning af Adjuvanrix hos børn yngre end 6 måneder er ikke fastslået.

Administration

Vaccinationen skal gives som intramuskulær injektion.

Hvis der gives dobbelt dosis, skal injektionerne gives i hhv. hver sin arm eller hvert sit ben, fortrinsvis i deltoideus eller anterolateralt i låret (afhængigt af muskelmassen).

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Tidligere anafylaktisk (dvs. livstruende) reaktion over for et eller flere af stofferne eller over for spor af reststofferne (æg og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat og natriumdeoxycholat) i denne vaccine. Under en pandemi kan det dog være relevant at give vaccinen under forudsætning af, at der er genoplivningsudstyr inden for rækkevidde. Se pkt. 4.4.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Som for alle andre injicerbare vacciner, skal passende medicinsk behandling og overvågning altid være til stede i tilfælde af, at en sjælden, anafylaktisk reaktion opstår efter administration af vaccinen.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Der skal udvises forsigtighed, når vaccinen gives til personer med kendt overfølsomhed (ud over anafylaktisk reaktion) over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, over for thiomersal og over for sporstoffer (æg og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat og natriumdeoxycholat).

Samtidig sygdom

Hvis den pandemiske situation tillader det, skal vaccination af patienter med svær, febril sygdom eller akut infektion udsættes.

Trombocytopeni og koagulationsforstyrrelser

Adjuvanrix må under ingen omstændigheder gives intravaskulært. Der findes ingen data fra subkutan administration med Adjuvanrix. Sundhedspersonalet skal derfor vurdere fordele og potentielle risici ved administration af vaccinen til personer med trombocytopeni eller blødningsforstyrrelser, hvor intramuskulær injektion er kontraindiceret, med mindre den potentielle fordel opvejer risikoen for blødninger.

Beskyttelse

Der findes ingen data fra administration af AS03-adjuverede vacciner før eller efter andre typer af pre-pandemiske eller pandemiske influenzavacciner.

Antistofresponset hos patienter med endogen eller iatrogen immunosuppression kan være utilstrækkeligt.

Det er ikke sikkert, at der opnås beskyttende immunrespons hos alle vaccinerede (se pkt. 5.1).

Synkope

Synkope (besvimelse) kan opstå efter og endda før vaccination, som en psykogen reaktion over for kanylestik. Dette kan være ledsaget af adskillige neurologiske tegn som f.eks. kortvarige synsforstyrrelser, paræstesier og tonisk-kloniske ekstremitetsbevægelser under opvågningen. Det er vigtigt, at nødvendige foranstaltninger er til stede for at undgå skader i forbindelse med besvimelse.

Narkolepsi

Epidemiologiske studier med en anden AS03-adjuveret vaccine (Pandemrix H1N1, som fremstilles på samme anlæg som Adjupanrix) i flere europæiske lande, har indikeret en øget risiko for narkolepsi med eller uden katapleksi hos vaccinerede sammenlignet med ikke-vaccinerede personer. Hos børn/unge (op til 20 år) har disse studier indikeret 1,4 til 8 yderligere tilfælde for hver 100.000 vaccinerede personer. Tilgængelige epidemiologiske data for voksne over 20 år har indikeret ca. ét yderligere tilfælde for hver 100.000 vaccinerede personer. Disse data tyder på, at den forøgede risiko har tendens til at blive mindre med stigende alder på vaccinationstidspunktet. Narkolepsi er ikke set i kliniske studier med Adjupanrix, kliniske studier er imidlertid ikke sat op til, at opfange meget sjældne bivirkninger med incidensrater så lave som narkolepsi (~ 1,1/100.000 person-år).

Pædiatrisk population

Kliniske data for børn under 6 år, som fik to doser pandemisk beredskabs-influenzavaccine (H5N1), antyder en stigning i hyppigheden af feber (aksillær ≥ 38 °C) efter administration af den anden dosis. Derfor anbefales overvågning af temperatur samt febernedsættende tiltag (såsom antipyretisk medicin som vurderes klinisk nødvendig) hos små børn (f.eks. op til ca. 6 år) efter vaccination.

Natrium og kalium indhold

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der foreligger ingen data om samtidig administration af Adjupanrix og andre vacciner. Hvis samtidig administration med andre vacciner påtænkes, skal det ske i forskellige ekstremiteter. Det skal bemærkes, at bivirkningsreaktionerne kan blive kraftigere.

Det immunologiske respons kan nedsættes, hvis patienten er i immunosupprimerende behandling.

Efter en influenzavaccination kan der ses falsk positive resultater m.h.t. antistoffer mod HIV-1, hepatitis C og specielt HTLV-1 i serum undersøgt med ELISA-metoden. I disse tilfælde vil den efterfølgende Western Blot-analyse give negative resultater. De forbigående falsk positive resultater kan skyldes dannelsen af IgM fremkaldt af vaccinen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er på nuværende tidspunkt ingen data fra anvendelse af Adjupanrix til gravide kvinder.

En AS03-adjuveret vaccine indeholdende HA fra H1N1v blev administreret til kvinder i hvert trimester af graviditeten. Oplysninger om forløbet fra et estimeret antal på mere end 200.000 kvinder,

som blev vaccineret under graviditeten, er på nuværende tidspunkt begrænsede. Der var ingen evidens for en øget risiko for et ugunstigt udfald blandt 100 graviditeter, som blev fulgt i et prospektivt klinisk studie,

Dyreforsøg med Adjuvanrix indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Data fra gravide kvinder, vaccineret med forskellige inaktiverede ikke-adjuverede sæson-vacciner, indikerer ikke misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet.

Administration af Adjuvanrix kan overvejes til gravide, hvis det skønnes nødvendigt. Dette skal ske under hensyntagen til officielle retningslinjer.

Amning

Adjuvanrix kan administreres til ammende kvinder.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Nogle af de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Nedennævnte bivirkninger er vurderet i kliniske studier med ca. 5.000 personer på 18 år og derover, som fik H5N1 vaccine indeholdende A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) stamme med mindst 3,75 mikrogram HA/AS03.

I to kliniske studier vurderedes forekomsten af bivirkninger hos omtrent 824 børn, i alderen fra 3 år op til 18 år, som fik halv vaksendosis, 0,25 ml, indeholdende A/Indonesia/2005(H5N1) stamme med mindst 1,9 mikrogram HA/AS03.

I tre kliniske studier vurderedes forekomsten af bivirkninger hos omtrent 437 børn i alderen fra 6 måneder op til 36 måneder, som fik enten halv vaksendosis (n=400), 0,25 ml, eller kvart vaksendosis, 0,125 ml (n=37).

Liste over bivirkninger

De sete bivirkninger er opstillet ud fra følgende hyppighed:

Hyppigheder er rapporteret som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Bivirkninger set i kliniske studier med den pandemiske beredskabsvaccine findes nedenfor (se pkt 5.1 for yderligere oplysninger om pandemiske beredskabsvacciner).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Voksne

Der er rapporteret følgende bivirkninger pr. dosis:

Systemorganklasser	Hypighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed, somnolens, paræstesi
Mave-tarm-kanalen	Ikke almindelig	Gastro-intestinale symptomer (f.eks. kvalme, diarré, opkastning, mavesmerter)
Hud og subkutane væv	Almindelig	Blodudtrædninger i huden ved administrationsstedet, øget svedtendens
	Ikke almindelig	Hudkløe, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Myalgi, artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerte, rødme, hævelse og induration ved administrationsstedet, træthed, feber
	Almindelig	Varme og kløe på administrationsstedet, influenzalignende symptomer, kulderystelser
	Ikke almindelig	Utilpashed

Pædiatrisk population

Der er rapporteret følgende bivirkninger pr. dosis:

Børn fra 6 måneder op til 36 måneder

Data for denne aldersgruppe er afledt af poolede sikkerhedsdata fra 3 studier (D-PAN-H5N1-013, Q-PAN-H5N1-021 og Q-PAN-H5N1-023).

6 måneder op til 36 måneder		
Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkninger
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	Irritabilitet/uro
Nervesystemet	Meget almindelig	Døsighed
Mave-tarm kanalen	Meget almindelig	Gastrointestinale symptomer (som diarré og opkastning)
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Udslæt/Makulært udslæt
	Ikke almindelig	Urticaria
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ¹	Feber ($\geq 38,0$ °C)
	Meget almindelig	Smerte ved injektionsstedet
	Almindelig	Rødme ved injektionsstedet

	Almindelig	Hævelse ved injektionsstedet
	Ikke almindelig	Induration ved injektionsstedet
	Ikke almindelig	Sårskorpe ved injektionsstedet
	Ikke almindelig	Ansigtshævelse
	Ikke almindelig	Blåt mærke ved injektionsstedet
	Ikke almindelig	Eksem ved injektionsstedet
	Ikke almindelig	Knude ved vaccinationsstedet

¹ Der forekom højere hyppighed af feber efter anden dosis sammenlignet med første dosis i hver aldersgruppe.

Børn fra 36 måneder op til 18 år

Data for denne gruppe er afledt af poolede sikkerhedsdata fra 2 studier (D-PAN-H5N1-032 og Q-PAN-H5N1-021).

Systemorganklasse	Hyppighed		Bivirkninger
	3 år op til 6 år	6 år op til 18 år	
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Ikke almindelig	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	Ikke almindelig	Irritabilitet/uro
Nervesystemet	Meget almindelig	Ikke almindelig	Døsighed
	Ikke almindelig	Meget almindelig	Hovedpine
	NR	Ikke almindelig	Hypoæstesi
	NR	Ikke almindelig	Svimmelhed
	NR	Ikke almindelig	Synkope
	NR	Ikke almindelig	Tremor
Mave-tarm-kanalen	Almindelig		Gastrointestinale symptomer (som kvalme, diarré, opkastning og mavesmerter)
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig		Udslæt
	NR	Almindelig	Hyperhidrose
	NR	Ikke almindelig	Hudsår
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Meget almindelig	Myalgi
	NR	Ikke almindelig	Musculoskeletal stivhed
	NR	Meget almindelig	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig		Smerte ved injektionsstedet
	Almindelig ¹		Feber ($\geq 38,0$ °C)
	Almindelig		Rødme ved injektionsstedet
	Almindelig		Hævelse ved injektionsstedet
	Ikke almindelig	Meget almindelig	Træthed
	Ikke almindelig	Almindelig	Kuldegysninger
	Ikke almindelig	NR	Blåt mærke ved injektionsstedet
	Ikke almindelig		Kløe ved injektionsstedet
	NR	Ikke almindelig	Aksillær smerte

¹ Der forekom en højere hyppighed af feber efter anden dosis sammenlignet med første dosis i hver aldersgruppe.

NR=Ikke rapporteret (Not reported).

Tilsvarende reaktogenicitetsresultater blev opnået i et klinisk studie (D-PAN-H5N1-009) foretaget hos børn på 3-5 år og 6-9 år, af hvilke 102 personer fik to doser på 0,25 ml Adjuvanrix; i dette studie var feber almindeligt forekommende uden øget forekomst efter den anden primære dosis. Desuden sås også følgende bivirkninger: blodudtrædninger i huden ved administrationsstedet, kulderystelser og øget svedtendens. Alle tre bivirkninger var almindeligt forekommende.

- Overvågning efter markedsføring

Der findes ingen data fra overvågning efter markedsføring for Adjuvanrix.

AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/California/7/2009 (H1N1)

Ved overvågning efter markedsføring af AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/California/7/2009 (H1N1) blev følgende bivirkninger rapporteret:

Immunsystemet

Anafylaksi, allergiske reaktioner

Nervesystemet

Feberkramper

Hud og subkutane væv

Angioødem, generaliserede hudreaktioner, urticaria

Interpandemiske, trivalente vacciner

Yderligere er der i forbindelse med overvågning efter markedsføring af interpandemiske, trivalente vacciner indberettet følgende bivirkninger:

Sjælden:

Neuralgi, forbigående trombocytopeni

Meget sjælden:

Vaskulitis med forbigående nyreproblemer

Neurologiske forstyrrelser, f.eks. encefalomyelitis, neuritis og Guillain-Barré-syndrom

Denne vaccine indeholder thiomersal (en organisk kviksølvforbindelse) som konserveringsmiddel, og det er derfor muligt, at der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Influenzavacciner, ATC-kode: J07BB02.

Farmakodynamisk virkning

Dette afsnit beskriver den kliniske erfaring med pandemiske beredskabsvacciner.

Pandemiske beredskabsvacciner indeholder influenza-antigener, som er forskellige fra dem, der findes i den influenzavirus, der aktuelt er i omløb. Disse antigener kan kaldes "nye" antigener og simulerer en situation, hvor målpopulationen for vaccinationen er immunologisk naive. Data fra pandemisk beredskabsvaccination vil støtte den vaccinationsstrategi, der sandsynligvis vil blive anvendt til den pandemiske vaccine. Kliniske immunogenicitets-, sikkerheds- og reaktogenicitetsdata fra pandemiske beredskabsvacciner er relevante i forbindelse med pandemiske vacciner.

Voksne

Voksne i alderen 18-60 år

I kliniske immunogenicitetsstudier med AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 til personer i alderen 18-60 år sås følgende anti-hæmagglutinin (anti-HA)-antistofrespons:

anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/Vietnam/1194/2004				
	0, 21 dages program (D-Pan-H5N1-002)		0, 6 måneders program (D-Pan-H5N1-012)		
	21 dage efter første dosis n = 925	21 dage efter anden dosis n = 924	21 dage efter første dosis n = 55	7 dage efter anden dosis n = 47	21 dage efter anden dosis n = 48
Seroprotektionsrate ¹	44,5 %	94,3 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Serokonverteringsrate ²	42,5 %	93,7 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Serokonverteringsfaktor ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹ seroprotektionsrate: andelen af personer med hæmagglutinationshæmnings (HI) titer $\geq 1:40$;

² serokonverteringsrate: andelen af personer, som enten var seronegative før vaccination og opnår en beskyttende post-vaccinationstiters på $\geq 1:40$, eller som var seropositive før vaccination og opnår en firdobbelt stigning af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet mellem post-vaccinationsgeometrisk middeltiter (GMT) og prævaccinations-GMT.

Efter to doser givet med 21 dages eller 6 måneders mellemrum havde 96,0 % af personerne en firdobbelt stigning i serum-neutraliserende antistoftiter, og 98-100 % af personerne havde en titer på mindst 1:80.

Personerne i studie D-Pan-H5N1-002 blev fulgt og undersøgt for et vedvarende immunrespons. Seroprotektionsraten 6, 12, 24 og 36 måneder efter første dosis var følgende:

anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/Vietnam/1194/2004			
	6 måneder efter første dosis n = 256	12 måneder efter første dosis n = 559	24 måneder efter første dosis n = 411	36 måneder efter første dosis n = 387
Seroprotektionsrate ¹	40,2 %	23,4 %	16,3 %	16,3 %

¹ seroprotektionsrate: andelen af personer med hæmagglutinationshæmnings (HI) titer $\geq 1:40$.

I et klinisk studie (Q-Pan-H5N1-001), hvor 140 personer i alderen 18-60 år fik to doser AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Indonesia/05/2005 på dag 0 og 21, var anti-HA-antistofresponset følgende:

anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/Indonesia/05/2005		
	dag 21 n = 140	dag 42 n = 140	dag 180 n = 138
Seroprotektionsrate ¹	45,7 %	96,4 %	49,3 %
Serokonverteringsrate ²	45,7 %	96,4 %	48,6 %
Serokonverteringsfaktor ³	4,7	95,3	5,2

¹ seroprotektionsrate: andelen af personer med hæmagglutinationshæmnings (HI) titer $\geq 1:40$;

² serokonverteringsrate: andelen af personer, som enten var seronegative før vaccination og opnår en beskyttende post-vaccinationstiter på $\geq 1:40$, eller som var seropositive før vaccination og opnår en firdobbelt stigning af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet mellem post-vaccinationsgeometrisk middeltiter (GMT) og prævaccinations-GMT.

En firdobbelt stigning i serum-neutraliserende antistoftiter blev set hos 79,2 % af personerne 21 dage efter første dosis, hos 95,8 % af personerne 21 dage efter anden dosis og hos 87,5 % af personerne seks måneder efter anden dosis.

I et andet studie fik 49 personer i alderen 18-60 år to doser AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Indonesia/05/2005 på dag 0 og 21. På dag 42 var anti-HA-antistof-serokonverteringsraten 98 %, alle personer var serobeskyttede, og serokonverteringsfaktoren var 88,6. Alle personer havde yderligere en neutraliserende antistoftiter på mindst 1:80.

Krydsreaktionsimmunrespons fremkaldt af AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Anti-HA-respons mod A/Indonesia/5/2005 efter administration af AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 var følgende:

anti-HA-antistof	A/Indonesia/5/2005		
	0, 21 dages program (D-Pan-H5N1-002)	0, 6 månedes program (D-Pan-H5N1-012)	
	21 dage efter anden dosis n = 924	7 dage efter anden dosis n = 47	21 dage efter anden dosis n = 48
Seroprotektionsrate* ¹	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Serokonverteringsrate ²	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Serokonverteringsfaktor ³	4,9	12,9	18,5

* anti-HA $\geq 1:40$

¹ seroprotektionsrate: andelen af personer med hæmagglutinationshæmnings (HI) titer $\geq 1:40$;

² serokonverteringsrate: andelen af personer, som enten var seronegative før vaccination og opnår en beskyttende post-vaccinationstiter på $\geq 1:40$, eller som var seropositive før vaccination og opnår en firdobbelt stigning af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet mellem post-vaccinationsgeometrisk middeltiter (GMT) og prævaccinations-GMT.

En firdobbelt stigning i serum-neutraliserende antistof mod A/Indonesia/05/2005 blev opnået hos > 90 % af personer efter to doser uafhængigt af vaccinationsprogram. Efter administration af to doser med 6 måneders mellemrum opnåede alle personer en titer på mindst 1:80.

Personerne i studie D-Pan-H5N1-002 blev fulgt og undersøgt for vedvarende anti-HA-antistof mod A/Indonesia/5/2005. Seroprotektionsraten var henholdsvis 2,2 %, 4,7 %, 2,4 % og 7,8 % ved måned 6, 12, 24 og 36.

I et andet studie (D-Pan-H5N1-007) med 50 personer i alderen 18-60 år var anti-HA-antistof-seroprotektionsraten 20 % mod A/Indonesia/05/2005 21 dage efter den anden dosis AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004, 35 % mod A/Anhui/01/2005 og 60 % mod A/Turkey/Turkey/1/2005.

Krydsreaktionsimmunrespons fremkaldt af AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

Efter administration af to doser AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Indonesia/05/2005 på dag 0 og 21 til 140 personer i alderen 18-60 år var anti-HA-antistof-respons mod A/Vietnam/1194/2004 følgende:

anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/Vietnam/1194/2004	
	dag 21 n = 140	dag 42 n = 140
Seroprotektionsrate ¹	15 %	59,3 %
Serokonverteringsrate ²	12,1 %	56,4 %
Serokonverteringsfaktor ³	1,7	6,1

¹ seroprotektionsraten: andelen af personer med hæmagglutinationshæmnings (HI) titer $\geq 1:40$;

² serokonverteringsraten: andelen af personer, som enten var seronegative før vaccination og opnår en beskyttende post-vaccinationstiter på $\geq 1:40$, eller som var seropositive før vaccination og opnår en firdobbelt stigning af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet mellem post-vaccinationsgeometrisk middeltiter (GMT) og prævaccinations-GMT.

Seroprotektionsraten var 13 % på dag 180.

En firdobbelt stigning i serum-neutraliserende antistoftiter mod A/Vietnam blev opnået hos 49 % af personerne 21 dage efter første dosis, hos 67,3 % af personerne 21 dage efter anden dosis og hos 44,9 % af personerne 6 måneder efter anden dosis.

Alternative programmer

Et forlænget doseringsinterval blev undersøgt i studie D-H5N1-012, i hvilket en gruppe personer i alderen 18-60 år modtog to doser af Adjupanrix med 6 måneders eller 12 måneders interval. 21 dage efter den anden dosis var seroprotektionsraten og vaccineresponsraten imod A/Vietnam/1194/2004 henholdsvis 89,6 % og 95,7 % for personer, som havde modtaget vaccinen med 6 måneders interval. 21 dage efter den anden dosis var seroprotektionsraten og vaccineresponsraten mod A/Vietnam/1194/2004 henholdsvis 92,0 % og 100 % for personer, som havde modtaget vaccinen med 12 måneders interval.

Krydsreaktionsimmunrespons imod A/Indonesia/05/2005 blev ligeledes observeret i dette studie. 21 dage efter den anden dosis var seroprotektionsraten og vaccineresponsraten henholdsvis 83,3 % og 100 % for personer, som havde modtaget vaccinen med 6 måneders interval. 21 dage efter den anden dosis var seroprotektionsraten og vaccineresponsraten henholdsvis 84,0 % og 100 % for personer, som havde modtaget vaccinen med 12 måneders interval.

En dosis AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Indonesia/05/2005 administreret efter en eller to doser AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004

I et klinisk studie (D-Pan-H5N1-012) fik personer i alderen 18-60 år en dosis AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra enten A/Vietnam/1194/2004 eller A/Indonesia/05/2005 6 måneder efter administration af en eller to primære doser AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 på henholdsvis dag 0 eller på dag 0 og 21. Anti-HA-respons var følgende:

anti-HA-antistof	Mod A/Vietnam 21 dage efter booster-dosis A/Vietnam	Mod A/Indonesia 21 dage efter booster-dosis A/Indonesia

	n = 46		n = 49	
	Efter en primær dosis	Efter to primære doser	Efter en primær dosis	Efter to primære doser
Seroprotektionsrate ¹	89,6 %	91,3 %	98,1 %	93,9 %
Booster-serokonverteringsrate ²	87,5 %	82,6 %	98,1 %	91,8 %
Boosterfaktor ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹ seroprotektionsraten: andelen af personer med hæmagglutinationshæmnings (HI) titer $\geq 1:40$;

² booster-serokonverteringsraten: andelen af personer, som enten var seronegative før boostervaccination og opnår en beskyttende post-vaccinationstiter på $\geq 1:40$, eller som var seropositive før boostervaccination og opnår en firdobbelst stigning af titer;

³ boosterfaktor: forholdet mellem post-boostergeometrisk middeltiter (GMT) og præ-booster-GMT.

Uanset om der var blevet givet en eller to primære vaccinedoser 6 måneder tidligere, var seroprotektionsraterne $> 80\%$ mod A/Indonesia efter en dosis AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 μg HA fra A/Vietnam/1194/2004 og seroprotektionsraterne $> 90\%$ mod A/Vietnam efter en dosis AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 μg HA fra A/Indonesia/05/2005. Alle personer opnåede en neutraliserende antistoftiter på mindst 1:80 mod hver af de to stammer uanset HA-typen i vaccinen og det forudgående antal doser.

I et andet klinisk studie (D-Pan-H5N1-015) fik 39 personer i alderen 18-60 år en booster-dosis AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 μg HA fra A/Indonesia/05/2005 fjorten måneder efter at have fået to doser AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 μg HA fra A/Vietnam/1194/2004 på dag 0 og 21. Seroprotektionsraten var 92 % mod A/Indonesia 21 dage efter boostervaccination og 69,2 % på dag 180.

I et andet klinisk studie (D-Pan-H5N1-038) fik 387 personer i alderen 18-60 år én dosis AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 μg HA fra A/Indonesia/5/2005 36 måneder efter at have fået to doser indeholdende A/Vietnam/1194/2004. Seroprotektionsraten, boosterserokonverteringsraten og boosterfaktoren mod A/Indonesia/5/2005 var henholdsvis 100 %, 99,7 % og 123,8, 21 dage efter boostervaccination.

Ældre (over 60 år)

I et andet klinisk studie (D-Pan-H5N1-010) fik 297 personer over 60 år (stratificeret i grupper fra 61-70 år, 71-80 år og > 80 år) enten en enkelt- eller en dobbeltdosis AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 μg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) på dag 0 og 21. På dag 42 var anti-HA-antistofresponset følgende:

anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/Vietnam/1194/2004 (dag 42)					
	61-70 år		71-80 år		> 80 år	
	Enkeltdosis n = 91	Dobbelt-dosis n = 92	Enkeltdosis n = 48	Dobbelt-dosis n = 43	Enkeltdosis n = 13	Dobbelt-dosis n = 10
Seroprotektionsrate ¹	84,6 %	97,8 %	87,5 %	93,0 %	61,5 %	90,0 %
Serokonverteringsrate ²	74,7 %	90,2 %	77,1 %	93,0 %	38,5 %	50,0 %
Serokonverteringsfaktor ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹ seroprotektionsrate: andelen af personer med hæmagglutinationshæmnings (HI) titer $\geq 1:40$;

² serokonverteringsrate: andelen af personer, som enten var seronegative før vaccination og opnår en beskyttende post-vaccinationstiter på $\geq 1:40$, eller som var seropositive før vaccination og opnår en firdobbelst stigning af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet mellem post-vaccinationsgeometrisk middeltiter (GMT) og prævaccinations-GMT.

Selvom et tilstrækkeligt immunrespons blev opnået på dag 42 efter to enkeltdoser AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), blev der opnået et højere respons efter administration af to dobbeltdoser vaccine.

Meget begrænsede data for seronegative personer > 80 år (n = 5) viste, at ingen personer opnåede serobeskyttelse efter administration af to enkeltdoser AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Efter administration af to dobbeltdoser var seroprotektionsraten på dag 42 imidlertid 75 %.

Personerne i studie D-Pan-H5N1-010 blev fulgt og undersøgt for et vedvarende immunrespons. Seroprotektionsraten 6, 12 og 24 måneder efter vaccination var følgende:

anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/Vietnam/1194/2004					
	6 måneder efter vaccination		12 måneder efter vaccination		24 måneder efter vaccination	
	Enkeltdosis (n = 140)	Dobbelt-dosis (n = 131)	Enkeltdosis (n = 86)	Dobbelt-dosis (n = 81)	Enkeltdosis (n = 86)	Dobbelt-dosis (n = 81)
Seroprotektionsrate ¹	52,9 %	69,5 %	45,3 %	44,4 %	37,2 %	30,9 %

¹ seroprotektionsrate: andelen af personer med hæmagglutinationshæmnings (HI) titer \geq 1:40

Derudover havde hhv. 44,8 % og 56,1 % af personerne i de respektive dosisgrupper en firdobbelt forøgelse i serum-neutraliserende antistoftiter fra dag 0 til dag 42 og hhv. 96,6 % og 100 % havde en titer på mindst 1:80 på dag 42.

Den neutraliserende antistoftiter 12 og 24 måneder efter vaccination var følgende:

Serum-neutraliserende Antistof	Immunrespons mod A/Vietnam/1194/2004			
	12 måneder efter vaccination		24 måneder efter vaccination	
	Enkeltdosis n = 51	Dobbeldosis n = 54	Enkeltdosis n = 49	Dobbeldosis n = 54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Serokonverteringsrate ²	27,5 %	27,8 %	36,7 %	40,7 %
\geq 1:80 ³	82,4 %	90,7 %	91,8 %	100 %

¹ geometrisk middeltiter

² firdobbelt stigning i serumneutraliserende antistoftiter

³ procentandel af personer, som opnåede en serumneutraliserende antistoftiter på mindst 1:80

Hos 297 personer i alderen over 60 år var anti-HA-antistof-serobeskyttelsen og serokonverteringsraten 23 % mod A/Indonesia/5/2005 på dag 42 efter to doser AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 og serokonverteringsfaktoren var 2,7. Neutraliserende antistoftiters på mindst 1:40 eller mindst 1:80 blev opnået hos henholdsvis 87 % og 67 % af de 87 undersøgte personer.

Personer i studie D-Pan-H5N1-010, som fik en enkelt dosis blev fulgt og undersøgt for vedvarende anti-HA-antistof mod A/Indonesia/5/2005. Seroprotektionsraten var henholdsvis 16,3 % og 4,7 % ved måned 12 og 24. Serokonverteringsraten for neutraliserende antistof mod A/Indonesia/5/2005 var henholdsvis 15,7 % og 12,2 % ved måned 12 og 24. Andelen af personer, som havde en neutraliserende antistoftiter på $>$ 1/80 var henholdsvis 54,9 % og 44,9 % ved måned 12 og 24.

Pædiatrisk population (Børn fra 6 måneder op til 18 år)

Børn fra 6 måneder op til 36 måneder

I et klinisk studie (Q-Pan-H5N1-023), blev to doser på 0,125 ml indeholdende A/indonesia/2005 H5N1 stamme administreret på dag 0 og 21 til 37 børn i alderen fra 6 måneder op til 36 måneder.

Serokonverteringsraterne for anti-HA immunrespons imod homolog (A/Indonesia/05/2005) stamme i denne aldersgruppe på dag 42 (21 dage efter den anden dosis) var som følger:

anti-HA antistof	Immunrespons mod A/Indonesia/05/2005 (0,125ml)
	21 dage efter anden dosis (dag 42) n ¹ = 33
Serokonverteringsrate ²	100 %
Serokonverteringsfaktor ³	168,2

¹ I henhold til protokol (ATP) immunogenicitets kohorte;

² serokonverteringsrate: andel af personer som enten var seronegative på prævaccinationstidspunktet og har en beskyttende postvaccinationstiter $\geq 1:40$, eller som var seropositive på prævaccinationstidspunktet og har en firdobbelt forøgelse af af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet imellem postvaccinations reciprokke HI titer og prævaccinations (dag 0) reciprokke HI titer.

Hos børn i alderen fra 6 måneder op til 36 måneder som fik en dosis på 0,125 ml (Q-Pan H5N1-023), havde 100 % (n = 31) en vaccine-responsrate overfor heterolog stamme A/Indonesia/05/2005, 96,9 % (n = 32) havde en vaccine-responsrate overfor heterolog stamme A/Vietnam/1194/2004 og 96,9 % (n = 32) havde en vaccine-responsrate overfor heterolog stamme A/duck/Bangladesh/19097/2013.

Deltagere i Q-Pan-H5N1-023 blev fulgt og undersøgt for et vedvarende anti-HA immunrespons imod den homologe A/Indonesia/05/2005 stamme og heterologe A/duck/Bangladesh/19097, A/Vietnam/1194/2004 og A/gyrfalcon/Washington/410888-6/2014 stamme efter 12 måneder. Serokonverteringsraterne 12 måneder efter den anden dosis til børn i alderen fra 6 måneder op til 36 måneder var som følger:

anti-HA antistof	0,125 ml			
	Immunrespons mod A/Indonesia/05/2005	Immunrespons mod A/duck/Bangladesh/19097/2013	Immunrespons mod A/Vietnam/1194/2004	Immunrespons mod A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	12 måneder efter den anden dosis n ¹ = 33	12 måneder efter den anden dosis n ¹ = 29	12 måneder efter den anden dosis n ¹ = 29	12 måneder efter den anden dosis n ¹ = 29
Seroconversion rate ²	78,8 %	20,7 %	27,6 %	0 %

¹ I henhold til protokol (ATP) immunogenicitetskohorte på dag 385 (vedvarende);

² serokonverteringsrate: andel af personer som enten var seronegative på prævaccinationstidspunktet og har en beskyttende postvaccinationstiter $\geq 1:40$, eller som var seropositive på prævaccinationstidspunktet og har en firdobbelt forøgelse af titer.

I Q-PAN-H5N1-023 studiet blev der efter den primære vaccination med to doser på 0,125 ml indeholdende A/Indonesia/2005 (H5N1) stamme, givet en booster-dosis af samme Q-5HN1 vaccine ved måned 12. Anti-HA immunresponsset imod A/Indonesia/05/2005 blev vurderet 7 dage efter booster-dosen. Serokonverteringsraterne var som følger:

anti-HA antistof	0,125 ml
------------------	----------

	Immunrespons mod A/Indonesia/05/2005	Immunrespons mod A/duck/Bangladesh /19097/2013	Immunrespons mod A/Vietnam/1194/2004	Immunrespons mod A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	7 dage efter boosterdosis n ¹ = 33	7 dage efter the boosterdosis n ¹ = 29	7 dage efter boosterdosis n ¹ = 29	7 dage efter boosterdosis n ¹ = 29
Serokonverteringsrate ²	100 %	100 %	100 %	51,7 %

¹ I henhold til protokol (ATP) immunogenicitetskohorte ved dag 392 post-booster dosis;

² serokonverteringsrate: andel af personer som enten var seronegative på prævaccinationstidspunktet og har en beskyttende postvaccinationstiter $\geq 1:40$, eller som var seropositive på prævaccinationstidspunktet og har en firdobbelt forøgelse af titer.

Børn fra 36 måneder op til 18 år

I et klinisk studie (D-Pan-H5N1-032) blev to doser a 0,25 ml, indeholdende A/Indonesia/2005 H5N1 stammen, administreret på dag 0 og dag 21, til 312 børn i alderen fra 3 til < 18 år. Resultatet herunder præsenteres fra den gruppe i hvilken personerne fik 2 doser (D0, D21) af H5N1 Indonesia og 1 boosterdosis (D182) af H5N1 Turkey (1,9 µg HA + AS03_B), 1 dosis (D364) Havrix. Enogtyve dage efter den anden dosis (dag 42), var immunrespons med hensyn til serokonverteringsraten, mod den homologe stamme, som følger:

anti-HA antistof	Immunrespons mod A/Indonesia/05/2005		Immunrespons mod A/Turkey/01/2005	
	21 dage efter anden dosis n ¹ = 155		21 dage efter anden dosis n ¹ = 155	
	3 til < 10 år n ² = 79	10 til < 18 år n ² = 76	3 til < 10 år n ² = 79	10 til < 18 år n ² = 76
Serokonverteringsrate ³	100 %	98,7 %	100 %	97,4 %
Serokonverteringsfaktor ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹ Dag 42 i henhold til protokol (ATP) immunogenicitetskohorte

² Dag 42 i henhold til protokol (ATP) immunogenicitetskohorte for specifik alderskategori;

³ serokonverteringsrate: andel af personer som enten var seronegative på prævaccinationstidspunktet og har en beskyttende postvaccinationstiter $\geq 1:40$, eller som var seropositive på prævaccinationstidspunktet og har en firdobbelt forøgelse af titer.

⁴ serokonverteringsfaktor: forholdet imellem postvaccinations reciprokke HI titer og prævaccinations (Dag 0) reciprokke HI titer.

Deltagere i D-Pan-H5N1-032 blev fulgt og undersøgt for vedvarende immunrespons imod den homologe A/Indonesia/05/2005 stamme og heterologe stamme A/Turkey/01/2005 efter 6 måneder. Serokonverteringsraten ved dag 182 hos børn i alderen fra 3 år op til 18 år var som følger:

anti-HA antistof	Immunrespons mod A/Indonesia/05/2005		Immunrespons mod A/Turkey/01/2005	
	0, 21 dages program		0, 21 dages program	
	dag 182 n ¹ = 155		dag 182 n ¹ = 155	
	3 til < 10 år n ² = 79	10 til < 18 år n ² = 76	3 til < 10 år n ² = 79	10 til < 18 år n ² = 76
Serokonverteringsrate ³	83,5 %	73,7 %	55,7 %	40,8 %
Serokonverteringsfaktor ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹ Dag 42 i henhold til protokol (ATP) immunogenicitetskohorte

² Dag 42 i henhold til protokol (ATP) immunogenicitetskohorte for specifik alderskategori;

³ serokonverteringsrate: andel af personer som enten var seronegative på prævaccinationstidspunktet og har en beskyttende postvaccinationstiter $\geq 1:40$, eller som var seropositive på prævaccinationstidspunktet og har en firdobbelt forøgelse af af titer.

⁴ serokonverteringsfaktor: forholdet imellem postvaccinations reciprokke HI titer og prævaccinations (Dag 0) reciprokke HI titer.

Efter primærvaccination med to doser på 0,25 ml indeholdende A/Indonesia/2005 (H5N1) stamme, blev der givet en booster-dosis af D-H5N1 indeholdende A/Turkey/2005/HA efter 6 måneder til børn i alderen fra 3 år op til 18 år (D-PAN-H5N1-032). Antistofimmunogenicitet ved post-booster imod A/Indonesia/05/2005 blev vurderet 10 dage (dag 192) og vedvarende af antistoffer 6 måneder (dag 364) efter booster-dosis. Serokonverteringsrater og serokonverteringsfaktorer på disse tidspunkter var som følger:

anti-HA antistof	Immunrespons mod A/Indonesia/05/2005 ¹	
	Dag 192 n ¹ = 127	
	3 til < 10 år n ² = 68	10 til < 18 år n ² = 59
Serokonverteringsrate ⁵	100 %	100 %
Serokonverteringsfaktor ⁶	142,6	94,4
	Dag 364 n ³ = 151	
	3 til < 10 år n ⁴ = 79	10 til < 18 år n ⁴ = 72
Serokonverteringsrate ⁵	100 %	100 %
Serokonverteringsfaktor ⁶	42,4	30,4

¹Måned 6 ATP kohorte for immunogenicitet;

²Måned 6 ATP kohorte for immunogenicitet for specifik alderskategori;

³Måned 12 ATP kohorte for immunogenicitet;

⁴Måned 12 ATP kohorte for immunogenicitet for specifik alderskategori;

⁵serokonverteringsrate: andel af personer som enten var seronegative på prævaccinationstidspunktet og har en beskyttende postvaccinationstiter $\geq 1:40$, eller som var seropositive på prævaccinationstidspunktet og har en firdobbelt forøgelse af af titer;

⁶ serokonverteringsfaktor: forholdet imellem postvaccinations reciprokke HI titer og prævaccinations (Dag 0) reciprokke HI titer.

Tilsvarende immunogenicitetsresultater for den primære vaccination blev opnået i et klinisk studie (D-PAN-H5N1-009) udført blandt 102 børn på 3-5 år og 6-9 år, som fik to doser på 0,25 ml af Adjuvanrix, indeholdende A/Vietnam/1194/2004. I dette studie vurderedes desuden varigheden imod homolog A/Vietnam /1197/2004 op til 24 måneder efter den anden dosis. Serokonverteringsraten var 38,3 % for de 3-5 årige og 22,9 % for de 6-9 årige ved 24 måneder. Der blev også set krydsreaktive antistofreaktioner imod den heterologe A/Indonesia/05/2005 stamme, dog med vedvarende aftagen i 24 måneder efter den anden dosis.

Information fra non-kliniske forsøg:

Vaccinens evne til at yde beskyttelse mod homologe og heterologe virusstammer er vurderet præ-klinisk ud fra et belastningsforsøg med fritter.

I hvert forsøg blev fire grupper med hver 6 fritter vaccineret intramuskulært med en AS03-adjuvans-vaccine indeholdende HA fra H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Doser på 15, 5, 1,7 eller 0,6 mikrogram HA blev testet i det homologe ekspositionsforsøg og doser på 15, 7,5, 3,8 eller 1,75 mikrogram HA blev testet i det heterologe belastningsforsøg. Kontrolgrupperne omfattede fritter vaccineret med adjuvans alene med en ikke adjuveret vaccine (15 mikrogram HA) eller med en saltvandsopløsning indeholdende en fosfatbuffer. Fritterne blev vaccineret på dag 0 og 21 og

eksponeret intra-trachealt på dag 49 med en letal dosis H5N1/A/Vietnam/1194/04 eller heterolog H5N1/A/Indonesia/5/05. Af de dyr, som havde fået adjuvans-vaccine var 87 % og 96 % beskyttet mod henholdsvis den letale homologe eller den heterologe eksposition. Virusudskillelsen i de øvre luftveje var også nedsat hos de vaccinerede dyr i forhold til kontrolgruppen, hvilket tyder på nedsat risiko for virustransmission. Både i kontrolgruppen som fik non-adjuveret vaccine og kontrolgruppen, som blev vaccineret alene med adjuvans døde alle dyr eller måtte aflives, fordi de var døende 3-4 dage efter påbegyndt belastning.

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”.

Det betyder, at det af videnskabelige årsager ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet .

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter akutte og gentagne doser, lokal tolerance, fertilitet hos kvinder, toksicitet for foster/nyfødt barn (til og med afslutningen af ammeperioden).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Suspension i hætteglas:

Polysorbat 80

Octoxinol 10

Thiomersal

Natriumchlorid (NaCl)

Dinatriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4)

Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4)

Kaliumchlorid (KCl)

Magnesiumchlorid (MgCl_2)

Vand til injektionsvæsker

Emulsion i hætteglas:

Natriumchlorid (NaCl)

Dinatriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4)

Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4)

Kaliumchlorid (KCl)

Vand til injektionsvæsker

Vedrørende adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

Efter rekonstitution skal vaccinen anvendes inden for 24 timer. Den rekonstituerede vaccine er kemisk og fysisk holdbar i op til 24 timer ved 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En pakke indeholder:

- en pakke med 50 hætteglas (type I-glas), hver indeholdende 2,5 ml suspension og forsynet med prop (butylgummi).
- to pakker med 25 hætteglas (type I-glas), hver indeholdende 2,5 ml emulsion og forsynet med prop (butylgummi).

Ved sammenblanding af 1 hætteglas suspension (2,5 ml) og 1 hætteglas emulsion (2,5 ml) fås 10 vaccinedoser (5 ml).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Adjupanrix består af to hætteglas:

Suspension: flerdosis-hætteglas indeholdende antigen,

Emulsion: flerdosis-hætteglas indeholdende adjuvans.

Før administration skal indholdet af de to hætteglas sammenblandes.

Instruktion for rekonstitution og administration af vaccinen:

1. Inden emulsionen (adjuvans) og suspensionen (antigen) sammenblandes, skal de to komponenter have antaget stuetemperatur (efter minimum 15 minutter); hvert hætteglas skal omrystes og inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende. Ved observation af et af ovennævnte (inklusive gummipartikler fra proppen), lad være med at blande vaccinen.
2. Vaccinen blandes ved at trække hele indholdet i hætteglasset med adjuvans op vha. en 5 ml injektionssprøjte og tilsætte det til hætteglasset med antigen. Det anbefales at bruge en 23-G kanyle på sprøjten. Er denne kanylestørrelse ikke tilgængelig, kan en 21-G kanyle dog også anvendes. For at lette udtagningen af al adjuvans i hætteglasset skal hætteglasset holdes med bunden opad.
3. Efter tilsætning af adjuvans til antigen skal blandingen omrystes godt. Den færdigblandede vaccine er en hvidlig til gullig, homogen, mælkeagtig emulsion. Hvis den rekonstituerede vaccine ser anderledes ud, må den ikke administreres.
4. Efter rekonstitution af Adjupanrix indeholder hætteglasset mindst 5 ml. Vaccinen skal administreres i overensstemmelse med den anbefalede dosis (se pkt. 4.2).
5. Hætteglasset skal omrystes før hver administration og inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende. Ved observation af et af de nævnte forhold (inklusive gummipartikler fra proppen) må vaccinen ikke administreres.
6. Hver enkel vaccinedosis a 0,5 ml eller 0,25 ml eller 0,125 ml udtages vha. en injektionssprøjte med passende graduering og administreres intramuskulært. Det anbefales at bruge en kanylestørrelse, der ikke er større end 23-G.
7. Efter sammenblanding skal vaccinen anvendes inden for 24 timer. Den blandede vaccine kan enten opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) eller ved stuetemperatur (højst 25 °C). Hvis den

blandede vaccine opbevares i køleskab, skal vaccinen have antaget stuetemperatur (efter minimum 15 minutter) før hver udtagning.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/578/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. oktober 2009

Dato for seneste fornyelse: 31. juli 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

GlaxoSmithKline Biologicals
Branch of the SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstr. 40,
01069 Dresden
Tyskland

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

Adjuvanrix kan kun markedsføres, hvis der findes en officiel WHO/EU-erklæring om en pandemisk influenza og kun på betingelse af at markedsføringstilladelsesindehaveren af Adjuvanrix tager passende hensyn til den officielt erklærede pandemiske vaccinstamme.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Uden for en pandemi opretholdes normale intervaller for indsendelse af PSUR samt format, med en specifik evaluering af AESI samt mulige bivirkninger relateret til adjuvans. Denne evaluering skal inkludere data fra igangværende studier, eller fra praktisk anvendelse hvis relevant, af de pandemiske beredskabsvacciner, samt al sikkerhedsdata relevant for adjuvans systemet.

For effektivt at kunne overvåge sikkerhedsprofilen for Adjuvanrix under en officielt erklæret H5N1-influenzapandemi, vil GSK Biologicals udarbejde månedlige simplificerede PSUR'er, ledsaget af en opsummering af vaccinedistribution, som beskrevet i CHMP anbefalingerne for pharmacovigilanceplaner for pandemiske influenzavacciner (EMEA/359381/2009). Udarbejdelse og indsendelse af sikkerhedsrapporter beskrives nedenfor.

Mål med den simplificerede PSUR

Målene med den simplificerede PSUR, som angivet af CHMP, omfatter følgende:

- At informere de regulatoriske myndigheder om de bivirkningsrapporteringer, der er modtaget indenfor et på forhånd specificeret tidsrum, og som kan have størst indflydelse på benefit/risk-forholdet under en pandemi
- At fremhæve ethvert præliminært sikkerhedshensyn og prioritere dem i forhold til videre evaluering indenfor en passende tidsramme.

Hyppighed af indsendelse

- Uret vil starte fra den første mandag efter afsendelse af den første vaccinebatch.
- Første data-lock point er 28 dage senere.
- Rapportindsendelse vil finde sted senest dag 43 (15 dage efter data-lock point), som aftalt med det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) under H1N1 influenzapandemien, da dag 14 efter data-lock point altid vil falde på en søndag.
- Rapporter vil blive indsendt månedligt de første 6 måneder af pandemien.
- Hyppigheden vil blive evalueret af GSK Biologicals og (Co)-Rapporteur med 6 måneders interval.

Format for simplificeret PSUR

Rapporten vil omfatte følgende tabeller over samlede data vha. det format, der er specificeret i CHMP anbefalingerne (EMA/359381/2009) i den herunder listede rækkefølge:

1. En oversigt over alle spontane rapporter pr. land, opdelt ud fra type af rapport (medicinsk bekræftet eller ikke-medicinsk bekræftet) og alvorlighed, i rapporteringsperioden og kumulativt.
2. En oversigt over alle spontane bivirkninger efter organklasse (SOC), High Level Term (HLT) og foretrukket term (PT), opdelt ud fra type af rapport (medicinsk bekræftet eller ikke-medicinsk bekræftet), og indeholdende antal af dødelige rapporter, i rapporteringsperioden og kumulativt.
3. Hændelser af Særlig Interesse (AESI) opdelt ud fra type af rapport (medicinsk bekræftet eller ikke-medicinsk bekræftet). AESIer defineres som følgende:
 - Nervebetændelse: PT "Neuritis"
 - Kramper: snæver standardiseret MedDRA forespørgsel (SMQ) "Kramper"
 - Anafylakse: snæver SMQ "Anafylaktisk reaction og snæver SMQ "Angioødem"
 - Encephalitis: snæver SMQ "Ikke-infektøs encephalitis"
 - Vaskulitis: snæver SMQ "Vaskulitis"
 - Guillain-Barré syndrom: snæver SMQ "Guillain-Barré syndrome" (PTerne "Kronisk inflammatorisk demyelinierende polyradiculoneuropati" og "Demyelinierende polyneuropathy" vil blive tabuleret i "Demyelinering" kategorien).
 - Demyelinering: snæver SMQ "Demyelinering" (da GBS også er inkluderet i denne SMQ vil der være et overlap i antallet af tilfælde for disse to kategorier).
 - Bell's paralyse: PT "Bell's Paralyse"
 - Narkolepsi: PT Narkolepsi; SMQ "Kramper", SMQ "Generaliserede konvulsive anfald efter immunisering", SMQ "Immun-medierede/autoimmune lidelser"

- Autoimmun hepatitis: PT "Autoimmun hepatitis", SMQ "Immun-medierede autoimmune lidelser"
 - Øgede koncentrationer af leverenzzymer: PT "Øgede leverenzzymer", SMQ "Lever relaterede undersøgelser, tegn og symptomer"
 - Potentielle immun-medierede lidelser: GSKMQ_pIMD
4. Alvorlige uventede hændelser (SOC, HLT, foretrukket term) opdelt ud fra type af rapport (medicinsk bekræftet eller ikke-medicinsk bekræftet), i rapporteringsperioden og kumulativt.
 5. Alle spontane hændelser opdelt i aldersgrupper, pr. SOC, HLT og PT og opdelt ud fra type af rapport (medicinsk bekræftet eller ikke-medicinsk bekræftet), i rapporteringsperioden og kumulativt. Følgende aldersgrupper vil blive anvendt: < 2 år, 2–8 år, ≥ 9 år samt alder ukendt.
 6. Alle spontane hændelser (SOC, HLT, foretrukket term) hos gravide kvinder opdelt ud fra type af rapport (medicinsk bekræftet eller ikke-medicinsk bekræftet), i rapporteringsperioden og kumulativt.

Følgende principper vil blive fulgt ved indsamling af data:

- Tabel 1 af PSUR'en vil blive baseret på antal rapporteringer imens alle øvrige tabeller vil blive baseret på antal reaktioner (præsenteret på PT niveau, sorteret efter SOC og HLT).
- Alle tabeller baseres på generiske og ikke produktspecifikke data, baseret på den antagelse at produktnavnet ikke vil blive oplyst i en signifikant andel af tilfældene. Produktspecifikke data vil blive vurderet i udredningen af formodede årsagssammenhænge (signaler).
- Med "Kumulativt" menes alle bivirkninger siden anvendelse af vaccinen.
- Alle ikke-medicinsk bekræftede hændelser vil være dem, der er blevet indtastet i GSK's verdensomspændende kliniske sikkerhedsdatabase (omtalt som ARGUS) ved data-lock point. De, der ikke endnu er blevet indtastede, vil blive rapporteret i de efterfølgende PSUR'er.
- "Alvorlige" refererer til alvorligheden ud fra regulatoriske kriterier, baseret på udfald, denne definition vil blive brugt i alle tabeller.
- CIOMS I formularer for dødelige tilfælde og rapporter om GBS vil blive leveret i bilag.

Et kort resumé vil blive udarbejdet, hvori det samlede antal nye bivirkningsrapporteringer siden sidste simplificerede PSUR vil blive opsummeret og validerede signaler og problemstillinger vil blive markeret, signal vurdering prioriteret (i tilfælde hvor der er flere signaler) og passende tidsrammer for indsendelse af en fuld signal-evalueringsrapport vil blive givet.

Signaler forekommende hos gravide kvinder vil blive opsummeret i en tabel som vil inkludere følgende dataelementer: svangerskabsuge på vaccinationstidspunktet, svangerskabsuge på tidspunktet for forekomst af bivirkning, bivirkning og udfald.

Vaccinedistributionsrapport

For at sætte sikkerhedsrapporten i kontekst vil en rapport over vaccinedistribution indgå og vil give nærmere oplysninger om antallet af distribuerede vaccinedoser i

- i) EU's medlemsstater i rapporteringsperioden pr. batchnummer,
- ii) EU's medlemsstater kumulativt og
- iii) resten af verden

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Under en pandemi indsamler ansøgerne data om klinisk sikkerhed og effektivitet for den pandemiske vaccine og indsender disse oplysninger til CHMP til vurdering.	Afhængig af og efter implementeringen af vaccine, når den første pandemi finder sted.
Under pandemien gennemfører ansøgeren en prospektiv kohorte som nævnt i farmakovigilance-planen.	Afhængig af og efter implementeringen af vaccine, når den første pandemi finder sted.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
PAKNING INDEHOLDENDE 1 PAKKE MED 50 HÆTTEGLAS INDEHOLDENDE
SUSPENSION OG 2 PAKKER MED HVER 25 HÆTTEGLAS INDEHOLDENDE
EMULSION**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Adjupanrix, suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion.
Pandemisk influenzavaccine (H5N1) (split virion, inaktiveret, adjuveret)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter rekonstitution indeholder 1 dosis (0,5 ml):

Split influenzavirus, inaktiveret, indeholdende antigen svarende til:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1)-lignende stamme (NIBRG-14) 3,75 mikrogram*

AS03-adjuvans bestående af squalen, DL- α -tocopherol og polysorbat 80

* hæmagglutinin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Polysorbat 80
Octoxinol 10
Thiomersal
Natriumchlorid (NaCl)
Dinatriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4)
Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4)
Kaliumchlorid (KCl)
Magnesiumchlorid (MgCl_2)
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion.

50 hætteglas: suspension (antigen)

50 hætteglas: emulsion (adjuvans)

Ved sammenblanding af 1 hætteglas suspension (2,5 ml) og 1 hætteglas emulsion (2,5 ml) fås **10 vaccinedoser** a 0,5 ml.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse
Omrystes før brug
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Suspension og emulsion skal sammenblandes før administration

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/578/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
PAKNING MED 50 HÆTTEGLAS INDEHOLDENDE SUSPENSION**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Suspension til Adjuvanrix injektionsvæske, emulsion

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Split influenzavirus, inaktiveret, indeholdende antigen* svarende til:

3,75 mikrogram hæmagglutinin/dosis

*Antigen: A/VietNam/1194/2004 (H5N1)-lignende stamme (NIBRG-14)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

Polysorbat 80

Octoxinol 10

Thiomersal

Natriumchlorid

Dinatriumhydrogenphosphat

Kaliumdihydrogenphosphat

Kaliumchlorid

Magnesiumchlorid

Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Antigen suspension til injektionsvæske.

50 hætteglas: suspension

2,5 ml pr. hætteglas.

Efter sammenblanding med adjuvans, emulsion: **10 doser** a 0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse

Omrystes før brug

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Suspensionen skal sammenblandes med adjuvans, emulsion før administration.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/578/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
PAKNING MED 25 HÆTTEGLAS INDEHOLDENDE EMULSION**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emulsion til Adjuvanrix injektionsvæske, emulsion

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Indhold: AS03-adjuvans bestående af squalen (10,69 mg), DL- α -tocopherol (11,86 mg) og polysorbat 80 (4,86 mg)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:
Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat
Kaliumdihydrogenphosphat
Kaliumchlorid
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Adjuvans, emulsion til injektionsvæske.
25 hætteglas: emulsion
2,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse
Omrystes før brug
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Emulsionen skal sammenblandes med antigen, suspension før administration.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/578/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SUSPENSION HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Antigen suspension til Adjupanrix
A/VietNam/1194/2004 (H5N1) -lignende stamme (NIBRG-14)
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Blandes med adjuvans, emulsion, før brug

3. UDLØBSDATO

EXP
Efter rekonstitution: Anvendes inden for 24 timer og må ikke opbevares over 25 °C.
Dato og tidspunkt for rekonstitution:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,5 ml.
Efter sammenblanding med adjuvans, emulsion: **10 doser** a 0,5 ml

6. ANDET

Opbevaring (2 °C - 8 °C), må ikke nedfryses, skal beskyttes mod lys

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

EMULSION HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Adjuvans, emulsion til Adjupanrix
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Blandes med antigen, suspension før brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,5 ml

6. ANDET

Opbevaring (2 °C – 8 °C), må ikke nedfryses, skal beskyttes mod lys

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Adjupanrix suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion

Pandemisk influenzavaccine (H5N1) (split virion, inaktiveret, adjuveret)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine til dig personligt. Lad derfor være med at give den til andre.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Adjupanrix
3. Sådan får du Adjupanrix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Adjupanrix er, og hvordan den anvendes

Adjupanrix er en vaccine, som anvendes, som forebyggelse mod influenza ved udbrud af en officielt erklæret pandemi.

Pandemisk influenza er en type influenza, som opstår med mellemrum, der kan variere fra 10 år til mange årtier. Den spreder sig hurtigt og rammer de fleste lande og områder i hele verden. Sygdomstegnene ved en pandemisk influenza er de samme som ved en "ordinær" influenza, men kan være alvorligere.

Hvordan Adjupanrix virker

Når en person vaccineres, danner kroppens naturlige forsvarsmekanisme (immunsystemet) sin egen beskyttelse (antistoffer) mod sygdommen. Ingen af indholdsstofferne i vaccinen kan forårsage influenza.

Som ved alle andre vacciner vil ikke alle vaccinerede personer være fuldstændig beskyttet mod infektion.

2. Det skal du vide, før du får Adjupanrix

Du må ikke få Adjupanrix

- hvis du tidligere har haft en pludselig, livstruende, overfølsomhedsreaktion over for et af indholdsstofferne i denne vaccine (anført i afsnit 6) eller over for andre stoffer, som kan være til stede i meget små mængder f.eks. æg og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat (antibiotikum) eller natriumdeoxycholat.
 - Tegn på en allergisk reaktion kan være kløende hududslæt, åndenød og hævet ansigt eller tunge.

- Under en pandemi kan det dog være hensigtsmæssigt, at du får vaccinen under forudsætning af, at nødvendig medicinsk behandling er inden for rækkevidde, hvis en overfølsomhedsreaktion skulle opstå.

Du må ikke få Adjupanrix, hvis noget af ovennævnte passer på dig.

Spørg din læge eller sygeplejerske, hvis der er noget, du er i tvivl om, før du får denne vaccine.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken før du får Adjupanrix:

- hvis du har haft andre overfølsomhedsreaktioner end den pludselige, livstruende overfølsomhedsreaktion over for et af indholdsstofferne i Adjupanrix (anført i afsnit 6) eller over for thiomersal, æg og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat (antibiotikum) eller natriumdeoxycholat
- hvis du har en alvorlig infektion med høj feber (over 38 °C). Hvis dette gælder for dig, vil vaccinationen blive udsat, indtil du har det bedre. En mindre infektion, f.eks. forkølelse, er normalt ikke noget problem, men lægen vil afgøre, om du kan blive vaccineret med Adjupanrix.
- hvis du har nedsat immunforsvar, da virkningen af vaccinen så kan være nedsat
- hvis du skal have taget en blodprøve for at fastslå en infektion forårsaget af bestemte vira. En sådan blodprøve kan vise et forkert resultat i de første få uger efter vaccination med Adjupanrix. Fortæl lægen, som har bedt om at få sådanne blodprøver foretaget, at du for nyligt har fået Adjupanrix
- hvis du har blødningsforstyrrelser eller let får blå mærker.

Besvimelse kan opstå efter og endda før injektion med nål. Du skal derfor fortælle lægen eller sygeplejersken, hvis du tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

Hvis noget af ovenstående passer på dig (eller du er i tvivl), skal du tale med din læge eller sygeplejerske, før du får Adjupanrix. Det kan være, du ikke skal vaccineres, eller vaccinationen skal udsættes.

Børn op til 6 år

Hvis dit barn får vaccinen, skal du være opmærksom på, at bivirkningerne (især temperaturer over 38 °C) kan være mere udtalte efter den anden dosis. Derfor anbefales overvågning af temperatur og febernedsættende tiltag (såsom at give paracetamol eller anden febernedsættende medicin) efter hver dosis.

Brug af anden medicin sammen med Adjupanrix

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin, eller hvis du for nylig er blevet vaccineret med en anden vaccine.

Du skal især fortælle din læge eller sygeplejerske, hvis du får en behandling, som påvirker immunsystemet (f.eks. med kortikosteroid eller kemoterapi mod kræft). Du kan godt få Adjupanrix, men virkningen af vaccinen kan være nedsat.

Adjupanrix er ikke beregnet til at blive givet samtidig med visse andre vacciner. Hvis dette er nødvendigt, vil vaccinerne blive givet i hver sin arm. Eventuelle bivirkninger kan i disse tilfælde blive kraftigere.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får denne vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af de bivirkninger, der er nævnt i afsnit 4 ”Bivirkninger”, kan påvirke din evne til at køre bil, anvende værktøj og maskiner. Vær derfor opmærksom på, hvordan vaccinen påvirker dig, før du kører eller anvender værktøj og maskiner.

Adjupanrix indeholder thiomersal

Adjupanrix indeholder thiomersal som konserveringsmiddel. og det er muligt, at du kan opleve en overfølsomhedsreaktion. Fortæl din læge, hvis du ved, at du har andre allergier.

Adjupanrix indeholder natrium og kalium

Adjupanrix indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium og mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium- og kaliumfri.

3. Sådan får du Adjupanrix

Voksne fra 18 år og opefter

- Fra 18 år og opefter: Du vil få to vaccinationer med Adjupanrix (hver på 0,5 ml). Den anden vaccination skal gives mindst tre uger og indtil 12 måneder efter den første vaccination.
- Fra 80 år og opefter: Du vil muligvis få to dobbeltvaccinationer af Adjupanrix. De første to indsprøjtninger vil blive givet på en bestemt dato og de næste to indsprøjtninger skal helst gives tre uger efter.

Børn fra 6 måneder op til 36 måneders alderen

Dit barn vil få to vaccinationer med Adjupanrix (hver på 0,125 ml svarende til en kvart voksendosis pr. injektion). Den anden vaccination vil fortrinsvis blive givet mindst tre uger efter den første dosis.

Børn og unge fra 36 måneder op til 18 år

Dit barn vil få to vaccinationer med Adjupanrix (hver på 0,25 ml svarende til en halv voksendosis pr. injektion). Den anden vaccination vil fortrinsvis blive givet mindst tre uger efter den første dosis.

En læge eller sygeplejerske vil give dig Adjupanrix.

- De vil give Adjupanrix som en indsprøjtning i en muskel.
- Den vil normalt blive givet i overarmen.
- Dobbeltindsprøjtninger vil blive givet i hver sin arm.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om, eller føler dig usikker på.

4. Bivirkninger

Denne vaccine kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan opstå med denne vaccine:

Allergiske reaktioner

Allergiske reaktioner som kan medføre et alvorligt lavt blodtryk. Hvis dette ikke bliver behandlet, kan det medføre shock. Din læge er opmærksom på dette og har et nødberedskab klar til brug.

Andre bivirkninger

Bivirkninger der forekom hos voksne på mindst 18 år

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Hovedpine
- Træthedsfølelse
- Smertes, rødme, hævelse eller en hårdhed, hvor indsprøjtningen blev givet
- Feber
- Ømme muskler, ledsmerter.

Almindelige: kan forekomme hos færre end 1 ud af 10 personer

- Varme, kløe eller blå mærke ved det sted, hvor indsprøjtningen blev givet
- Øget svedtendens, kulderystelser, influenzalignende symptomer
- Hævede kirtler i hals, armhule eller lyske.

Ikke almindelige: kan forekomme hos færre end 1 ud af 100 personer

- Prikken eller følelseløshed i hænder eller fødder
- Søvnighed
- Svimmelhed
- Diarré, opkastning, mavesmerter, kvalme
- Kløe, udslæt
- Generel utilpashed
- Søvnløshed.

Bivirkninger der forekom hos børn i alderen fra 6 måneder op til 36 måneder

Meget almindelige: kan forekomme ved flere end 1 ud af 10 vaccinedoser

- Symptomer fra mave-tarm-kanalen (som diarré og opkastning)
- Nedsat appetit
- Søvnighed
- Smerte ved injektionsstedet
- Feber
- Irritabilitet/uro.

Almindelige: kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinedoser

- Rødme og hævelse ved injektionsstedet.

Ikke almindelige: kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinedoser

- (Hård) knude, sår, blå mærke og eksem ved injektionsstedet
- Ansigtshævelse
- Udslæt med røde pletter
- Nældefeber.

Bivirkninger der forekom hos børn fra 3 år op til 6 års alderen

Meget almindelige: kan forekomme ved flere end 1 ud af 10 vaccinedoser

- Nedsat appetit
- Søvnighed
- Smerte ved injektionsstedet
- Irritabilitet/uro.

Almindelige: kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinedoser

- Symptomer fra mave-tarm-kanalen (som kvalme, diarré, opkastning og mavesmerter)
- Feber
- Rødme og hævelse ved injektionsstedet.

Ikke almindelige: kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinedoser

- Hovedpine
- Udslæt

- Muskelsmerter
- Træthed
- Kuldegysninger
- Blåt mærke og kløe ved injektionsstedet.

Bivirkninger der forekom hos børn i alderen fra 6 år op til 18 år

Meget almindelige: kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinedoser

- Hovedpine
- Muskelsmerter
- Ledsmerter
- Smerter ved injektionsstedet
- Træthed.

Almindelige: kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinedoser

- Symptomer fra mave-tarm-kanalen (som kvalme, diarré, opkastning og mavesmerter)
- Øget svedtendens
- Feber
- Rødme og hævelse ved injektionsstedet
- Kuldegysninger.

Ikke almindelige: kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinedoser

- Nedsat appetit
- Irritabilitet/uro
- Søvnighed
- Følelsesløshed
- Svimmelhed
- Besvimelse
- Rysten
- Udslæt
- Hudsår
- Muskel- og ledstivhed
- Kløe ved injektionsstedet
- Smerter i armhulen.

Hos børn i alderen 3 til 9 år er desuden set følgende bivirkninger: blå mærker, kulderystelser og øget svedtendens.

Bivirkningerne nedenfor er set for H1N1-AS04-adjuveret vacciner. De kan også forekomme efter Adjuvanrix. Hvis du får nogle af nedennævnte bivirkninger, skal du straks fortælle det til din læge eller sygeplejerske:

- Overfølsomhedsreaktioner, der kan medføre alvorligt blodtryksfald. Hvis det ikke behandles, kan det medføre shock. Din læge er opmærksom på dette og har et nødberedskab klar til brug.
- Krampeanfald
- Reaktionen i huden, som f.eks. nældefeber (udslæt).

Bivirkningerne nedenfor er set i dagene og ugerne efter vaccination med almindelig influenzavaccine, som gives én gang om året til forebyggelse af influenza. Disse bivirkninger kan også opstå efter Adjuvanrix. Hvis du får nogle af nedennævnte bivirkninger, skal du straks fortælle det til din læge eller sygeplejerske:

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos færre end 1 ud af 10.000 personer

- Forstyrrelser i hjerne og nerver pga. betændelse i centralnervesystemet (encefalomyelitis) eller i nerver (neuritis) eller lammelser som følge af ”Guillain-Barrés syndrom”

- Betændelse af blodkar. Dette kan medføre hudrødme, ledsmerter og nyreproblemer.

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos færre end 1 ud af 1.000 personer

- Alvorlige, stikkende eller dunkende smerter langs en eller flere nerver
- Få blodplader i blodet. Dette kan medføre blødninger eller blå mærker.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar vaccinen utilgængeligt for børn.

Før vaccinen tilberedes:

Brug ikke suspensionen og emulsionen efter den udløbsdato, der står på æsken. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

Efter tilberedning af vaccinen: Efter sammenblanding, skal den færdige vaccine indsprøjtes inden for 24 timer og må ikke opbevares over 25 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Adjupanrix indeholder:

- **Aktivt stof:**

Split influenzavirus, inaktiveret, indeholdende antigen* svarende til:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-lignende stamme (NIBRG-14) pr. 0,5 ml	3,75 mikrogram**
---	------------------

* opformeret i æg

** mikrogram hæmagglutinin

Denne vaccine opfylder WHO's anbefalinger og EU's beslutninger i forbindelse med en pandemi.

- **Adjuvans:**

Vaccinen indeholder en "adjuvans" AS03. Denne adjuvans indeholder squalen (10,69 mg), DL- α -tocopherol (11,86 mg) og polysorbat 80 (4,86 mg).

Adjuvans bruges for at få kroppen til at danne et bedre immunforsvar (en bedre forsvarsmekanisme) over for vaccinen.

- **Øvrige indholdsstoffer:**

Polysorbat 80, octoxinol 10, thiomersal, natriumchlorid, dinatriumhydrogenphosphat, kaliumdihydrogenphosphat, kaliumchlorid, magnesiumchlorid, vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Suspensionen er en farveløs, let changerende væske.
Emulsionen er en hvidlig til gullig, homogen, mælkeagtig væske.

Før injektion skal de to væsker sammenblandes. Den færdigblandede vaccine er en hvidlig til gullig, homogen, mælkeagtig emulsion.

En pakning Adjupanrix:

- en pakning med 50 hætteglas a 2,5 ml suspension (antigen)
- to pakninger med 25 hætteglas a 2,5 ml emulsion (adjuvans)

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om denne vaccine, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/ Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44(0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Denne vaccine er godkendt under ”særlige vilkår”.

Det betyder, at det af videnskabelige årsager ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for denne vaccine. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om vaccinen og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om denne vaccine på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Adjupanrix består af to hætteglas:
Suspension: flerdosishætteglas med antigen

Emulsion: flerdosis hætteglas med adjuvans.

Før administration skal indholdet af de to hætteglas sammenblandes.

Instruktion for rekonstitution og administration af vaccinen:

1. Inden emulsionen (adjuvans) og suspensionen (antigen) sammenblandes, skal de to komponenter have antaget stuetemperatur (efter minimum 15 minutter); hvert hætteglas omrystes og inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende. Ved observation af et af ovennævnte (inklusive gummipartikler fra proppen), lad være med at blande vaccinen.
2. Vaccinen blandes ved at trække hele indholdet i hætteglasset med adjuvans op vha. en 5 ml injektionssprøjte og tilsætte det til hætteglasset med antigen. Det anbefales at bruge en 23-G kanyle på sprøjten. Er denne kanylestørrelse ikke tilgængelig, kan en 21-G kanyle dog også anvendes. For at lette udtagningen af al adjuvans i hætteglasset skal hætteglasset holdes med bunden opad.
3. Efter tilsætning af adjuvans til antigen skal blandingen omrystes godt. Den færdigblandede vaccine er en hvidlig til gullig, homogen, mælkeagtig emulsion. Hvis den rekonstituerede vaccine ser anderledes ud, må den ikke administreres.
4. Efter rekonstitution af Adjuvanrix indeholder hætteglasset mindst 5 ml. Vaccinen skal administreres i overensstemmelse med den anbefalede dosis (se afsnit 3 ”Sådan får du Adjuvanrix”).
5. Hætteglasset skal omrystes før hver administration og inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende. Ved observation af et af de ovennævnte forhold (inklusive gummipartikler fra proppen) må vaccinen ikke administreres.
6. Hver enkel vaccinedosis a 0,5 ml eller 0,25 ml eller 0,125 ml udtages vha. en injektionssprøjte med passende graduering og administreres intramuskulært. Det anbefales at bruge en kanylestørrelse, der ikke er større end 23-G.
7. Efter sammenblanding skal vaccinen anvendes inden for 24 timer. Den blandede vaccine kan enten opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) eller ved stuetemperatur (højst 25 °C). Hvis den blandede vaccine opbevares i køleskab, skal vaccinen have antaget stuetemperatur (efter minimum 15 minutter) før hver udtagning.

Vaccinen må ikke administreres intravaskulært.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.