

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prepandrix suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion.  
Prepandemisk 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/Indonesia/05/2005 (H5N1)-lignende stamme (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrogram\*\*

\* opformeret i æg

\*\* hæmagglutinin

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

Efter sammenblanding af suspension og emulsion fra hætteglassene fremkommer en vaccine i en flerdosisbeholder. Se pkt. 6.5, for antallet af doser pr. hætteglas.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Vaccinerne 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, opalskerende væske.

Emulsionen er en hvidlig til gullig, homogen, mælkeagtig væske.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Aktiv immunisering mod H5N1 undertyper af influenza-A-virus.

Indikationen er baseret på immunogenicitetsdata fra raske personer i alderen fra 18 år og derover efter administration af to vaccinedoser fremstillet ud fra stammer af undertypen H5N1 (se pkt. 5.1).

Prepandrix skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Til voksne i alderen fra 18 år:

En dosis på 0,5 ml gives i.m. på en udvalgt dag.

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

*Speciel population:*

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

Et fuldstændigt vaccinationsprogram med Prepandrix består af to doser. I tilfælde af en officielt erklæret influenzapandemi kan personer, som tidligere er blevet vaccineret med en eller to doser Prepandrix indeholdende HA-antigen fra en anden undergruppe af samme influenza-subtype end den pandemiske influenzastamme, få en enkelt dosis Adjuvanrix i stedet for de to doser, som kræves til personer, som ikke tidligere er blevet vaccineret.

#### *Pædiatrisk population*

Prepandrix' sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 3 år og hos børn og teenagere i alderen 10-17 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Der er meget begrænsede sikkerheds- og immunogenicitetsdata tilgængelige for administration af en AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) og for administration af halv vaccinedosis (dvs. 1,875 µg HA og halv mængde AS03-adjuvans) på dag 0 og dag 21 til børn i alderen 3-9 år. Se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1.

#### Administration

Vaccinationen skal gives som intramuskulær injektion fortrinsvist i deltoidea musklen eller det anterolaterale lår (afhængig af muskelmassen).

Administration af dobbelt dosis skal gives i hhv. hver sin arm eller hver 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 reststoffer (æg og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat og natriumdeoxycholat) i denne vaccine. Se pkt. 4.4, 4.8 og 6.1.

Immunisering skal udsættes hos personer med alvorlig febril sygdom eller akut infektion.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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 punkt 6.1, over for thiomersal og reststoffer (æg og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat og natriumdeoxycholat).

Som ved 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.

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

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

Antistofrespons 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 (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.

Epidemiologiske studier med en anden AS03-adjuveret vaccine (Pandemrix H1N1, som fremstilles på samme anlæg som Prepandrix) 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. 1 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. Der er på nuværende tidspunkt ikke evidens for, at Prepandrix kan være forbundet med risiko for narkolepsi.

#### Pædiatrisk population

Kliniske data for børn under 6 år, som fik to doser pandemisk beredskabs- eller zoonotisk influenzavaccine (H5N1), antyder en stigning i hyppigheden af feber (aksillær  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) 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.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der foreligger ingen data om samtidig administration af Prepandrix 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 Prepandrix til gravide kvinder.

En AS03-adjuveret vaccine indeholdende HA fra H1N1v blev administreret til gravide kvinder i hvert trimester. 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.

Dyrestudier med Prepandrix indeholdende A/Vietnam/1194/2004 indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

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

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

## Amning

Prepandrix 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

Bivirkninger er blevet vurderet i kliniske studier med ca. 5.000 personer på 18 år og derover, som fik Prepandrix indeholdende mindst 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-stammen.

Efter vaccination af voksne (18-60 år) var de mest almindelige rapporterede bivirkninger: smerte ved administrationsstedet (76,6 %), myalgi (46,8 %), træthed (43,6 %), hovedpine (25,3 %) og artralgi (13,5 %).

Efter vaccination af personer > 60 år, var den mest almindelige bivirkning, smerte ved administrationsstedet (32,6 %).

Tilsvarende bivirkninger og hyppigheder, som anført nedenfor, er set i kliniske studier med personer (n = 201), som fik Prepandrix indeholdende 3,75 µg HA/AS03 fra A/Indonesia/05/2005 H5N1-stammen.

#### 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 ( $< 1/10.000$ )

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

#### Blod og lymfesystem

Almindelig: lymfadenopati

#### Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig: insomnia

#### Nervesystemet

Meget almindelig: hovedpine

Ikke almindelig: paræstesi, dødsghed, svimmelhed

#### Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig: gastrointestinale symptomer (f.eks. diaré, opkastning, mavesmerter, kvalme)

#### Hud og subkutane væv

Almindelig: blodudtrængninger i huden ved administrationsstedet, øget svedtendens  
Ikke almindelig: hudkløe, udslæt

#### Knogler, led, muskler og bindevæv

Meget almindelig: artralgi, myalgi

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: induration, hævelser, smerter og rødmen ved administrationsstedet, feber, træthed  
Almindelig: kuldegysninger, influenzalignende symptomer, reaktioner på administrationsstedet (f.eks. varme, kløe)  
Ikke almindelig: utilpashed

Der findes ingen data fra overvågning efter markedsføring for Prepandrix.

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

Feberkrampe

#### Hud og subkutane væv

Angioødem, generaliserede hudreaktioner, urticaria

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.

#### Pædiatrisk population

I et klinisk studie (D-H5N1-009) blev reaktogeniciteten evalueret hos børn i alderen 3-5 år og 6-9 år, som havde fået enten to voksendoser (0,5 ml) eller to halve voksendoser (0,25 ml) (med 21 dages interval) af pandemisk beredskabsvaccine (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 fremstillet i Dresden, Tyskland).

Der blev set en forskel i hyppigheden af lokale og generelle indsamlede bivirkninger efter hver administration af hhv. halv voksendosis og fuld voksendosis. Der blev hverken ved administration af halv eller fuld voksendosis set en øget reaktogenicitet efter anden dosis, bortset fra hyppigheden af almene symptomer, som var højere efter anden dosis, især hyppigheden af feber hos børn < 6 år. Hyppigheden pr. dosis af bivirkninger er anført i tabellen:

Bivirkninger	3-5 år		6-9 år	
	halv dosis	fuld dosis	halv dosis	fuld dosis
Induration	9,9 %	18,6 %	12,0 %	12,2 %
Smerter	48,5 %	62,9 %	68,0 %	73,5 %
Rødme	10,9 %	19,6 %	13,0 %	6,1 %
Hævelse	11,9 %	24,7 %	14,0 %	20,4 %
Feber (> 38 °C)	4,0 %	11,3 %	2,0 %	17,3 %
Feber (> 39 °C)				
- hyppighed pr. dosis	2,0 %	5,2 %	0 %	7,1 %
- hyppighed pr. person	3,9 %	10,2 %	0 %	14,3 %
Dødsighed	7,9 %	13,4 %	-	-
Irritabilitet	7,9 %	18,6 %	-	-
Appetitløshed	6,9 %	16,5 %	-	-
Kulderystelser	1,0 %	12,4 %	4,0 %	14,3 %

- = ikke tilgængelig

Stigninger i hyppigheden af visse bivirkninger (herunder smerte ved administrationsstedet, rødme og feber) efter anden dosis til børn under 6 år blev observeret i andre kliniske studier, hvor børn fra 6 måneder til 17 år fik Prepandrix.

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. Læger og sundhedspersonale 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

#### Immunrespons mod A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

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 <sup>1</sup>	45,7 %	96,4 %	49,3 %
Serokonverteringsrate <sup>2</sup>	45,7 %	96,4 %	48,6 %
Serokonverteringsfaktor <sup>3</sup>	4,7	95,3	5,2

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

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> serokonverteringsfaktor: forholdet mellem post-vaccinationsgeometrisk middeltiter (GMT) og prævaccinations-GMT.

En firdobbelt stigning i serum-neutraliserende antistoftiter blev set hos 79,2 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.

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

#### Pædiatrisk population

I et klinisk studie (D-Pan-H5N1-009) med AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) fik børn i alderen 3-5 år og 6-9 år administreret fuld dosis (0,5 ml) på dag 0 og dag 21 eller administreret halv dosis (0,25 ml) på dag 0 og dag 21. På dag 42 var anti-HA-antistofresponset følgende:

anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/Vietnam/1194/2004			
	3-5 år		6-9 år	
	halv dosis n = 49	fuld dosis n = 44	halv dosis n = 43	fuld dosis n = 43
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	95,9 %	100 %	100 %	100 %
Serokonverteringsrate <sup>2</sup>	95,9 %	100 %	100 %	100 %
Serokonverteringsfaktor <sup>3</sup>	78,3	191,3	108,1	176,7

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

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> serokonverteringsfaktor: forholdet mellem post-vaccinationsgeometrisk middeltiter (GMT) og prævaccinations-GMT.

Den kliniske relevans af hæmagglutinationshæmnings (HI) titer  $\geq 1:40$  hos børn er ukendt.

Personerne i studie D-Pan-H5N1-009 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					
	3-5 år					
	6 måneder efter vaccination		12 måneder efter vaccination		24 måneder efter vaccination	
	halv dosis (n = 50)	fuld dosis (n = 29)	halv dosis (n = 47)	fuld dosis (n = 27)	halv dosis (n = 27)	fuld dosis (n = 26)
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	56,0 %	82,8 %	38,3 %	48,1 %	38,3 %	73,1 %

<sup>1</sup> seroprotektionsrate: andelen af personer med hæmagglutinationshæmnings (HI) titer  $\geq 1:40$

anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/Vietnam/1194/2004
------------------	--------------------------------------

	6-9 år					
	6 måneder efter vaccination		12 måneder efter vaccination		24 måneder efter vaccination	
	halv dosis (n = 44)	fuld dosis (n = 41)	halv dosis (n = 37)	fuld dosis (n = 35)	halv dosis (n = 37)	fuld dosis (n = 34)
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	63,6 %	78,0 %	24,3 %	62,9 %	24,3 %	67,6 %

<sup>1</sup>seroprotektionsrate: andelen af personer med hæmagglutinationshæmnings (HI) titer  $\geq 1:40$

På dag 42, og efter 6, 12 og 24 måneder var det neutraliserende antistofrespons følgende:

Serumneutraliserende antistof	Immunrespons mod A/Vietnam/1194/2004				
	3-5 år				
	21 dage efter anden dosis	6 måneder efter vaccination	12 måneder efter vaccination	24 måneder efter vaccination	
	halv dosis n = 47	fuld dosis n = 42	halv dosis n = 49	halv dosis n = 47	halv dosis n = 47
GMT <sup>1</sup>	1.044,4	4.578,3	781,2	238,9	302,5
Serokonverteringsrate <sup>2</sup>	95,6 %	97,4 %	87,2 %	83,2 %	80,0 %
$\geq 1:80^3$	100 %	100 %	100 %	93,6 %	95,7 %

<sup>1</sup>geometrisk middeltiter

<sup>2</sup>firdobbelt stigning i serumneutraliserende antistoftiter

<sup>3</sup>andel af personer, som opnåede en serumneutraliserende antistoftiter på mindst 1:80

Serumneutraliserende antistof	Immunrespons mod A/Vietnam/1194/2004				
	6-9 år				
	21 dage efter anden dosis	6 måneder efter vaccination	12 måneder efter vaccination	24 måneder efter vaccination	
	halv dosis n = 42	fuld dosis n = 42	halv dosis n = 40	halv dosis n = 36	halv dosis n = 38
GMT <sup>1</sup>	1.155,5	3.032,5	756,1	179,4	234,5
Serokonverteringsrate <sup>2</sup>	100 %	100 %	95,0 %	67,6 %	63,9 %
$\geq 1:80^3$	100 %	100 %	100 %	86,1 %	97,4 %

<sup>1</sup>geometrisk middeltiter

<sup>2</sup>firdobbelt stigning i serumneutraliserende antistoftiter

<sup>3</sup>andel af personer, som opnåede en serumneutraliserende antistoftiter på mindst 1:80

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Prepandrix hos en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved influenzainfektion forårsaget af en influenzastamme indeholdt i vaccinen eller relateret til en stamme indeholdt i vaccinen (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

### 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-responset mod A/Vietnam/1194/2004 følgende:

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

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

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> 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.

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

Hos børn i aldersgrupperne 3-5 år og 6-9 år, som fik enten to fulde doser eller to halve doser AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), var anti-HA-antistofresponsen mod A/Indonesia/5/2005 på dag 42 følgende:

anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/Indonesia/5/2005			
	3-5 år		6-9 år	
	halv dosis n = 49	fuld dosis n = 44	halv dosis n = 43	fuld dosis n = 43
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	71,4 %	95,5 %	74,4 %	79,1 %
Serokonverteringsrate <sup>2</sup>	71,4 %	95,5 %	74,4 %	79,1 %
Serokonverteringsfaktor <sup>3</sup>	10,7	33,6	12,2	18,5

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

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> serokonverteringsfaktor: forholdet mellem post-vaccinationsgeometrisk middeltiter (GMT) og prævaccinations-GMT.

Personerne i studie D-Pan-H5N1-009 blev fulgt og undersøgt for et vedvarende immunrespons. Seroprotektionsraten ved måned 6, 12 og 24 var følgende:

anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/Indonesia/5/2005					
	3-5 år					
	måned 6		måned 12		måned 24	
	halv dosis n = 49	fuld dosis n = 27	halv dosis n = 47	fuld dosis n = 27	halv dosis n = 47	fuld dosis n = 26
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	6,1 %	70,4 %	36,2 %	44,4 %	10,6 %	53,8 %

<sup>1</sup> seroprotektionsrate: andelen af personer med hæmagglutinationshæmnings (HI) titer  $\geq 1:40$

anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/Indonesia/5/2005					
	6-9 år					
	måned 6		måned 12		måned 24	
	halv dosis n = 42	fuld dosis n = 34	halv dosis n = 36	fuld dosis n = 35	halv dosis n = 37	fuld dosis n = 34
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	4,8 %	64,7 %	19,4 %	42,9 %	10,8 %	29,4 %

<sup>1</sup>seroprotektionsrate: andelen af personer med hæmagglutinationshæmnings (HI) titer  $\geq 1:40$

I gruppen af børn, som havde fået halv vaccinedosis, forblev andelen af børn med en neutraliserende antistoftiter over 1:80 høj i op til 24 måneder efter første dosis. Det neutraliserende antistofrespons var følgende:

Serumneutraliserende antistof	Immunrespons mod A/Indonesia/5/2005							
	3-5 år				6-9 år			
	dag 42 n = 46	måned 6 n = 48	måned 12 n = 47	måned 24 n = 47	dag 42 n = 42	måned 6 n = 40	måned 12 n = 35	måned 24 n = 38
GMT <sup>1</sup>	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Seropositivitetsrate <sup>2</sup>	95,6 %	93,0 %	97,9 %	97,9 %	97,2 %	97,3 %	94,4 %	97,4 %
$\geq 1:80$ <sup>3</sup>	75,6 %	72,1 %	85,1 %	80,9 %	88,9 %	70,3 %	86,1 %	81,6 %

<sup>1</sup> geometrisk middeltiter

<sup>2</sup> andel af personer med en titer  $\geq 1:28$

<sup>3</sup> andel af personer, som opnåede en serumneutraliserende antistoftiter på mindst 1:80

### 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 Prepandrix, som indeholdt A/Vietnam/1194/2004 virusstammen, 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 imod 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 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 dag 0 og 21. Anti-HA-responset var følgende:

Anti-HA-antistof	Mod A/Vietnam 21 dage efter booster-dosis A/Vietnam n = 46		Mod A/Indonesia 21 dage efter booster-dosis A/Indonesia n = 49	
	efter en primær	efter to primære	efter en primær	efter to primære

	dosis	doser	dosis	doser
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	89,6 %	91,3 %	98,1 %	93,9 %
Booster-serokonverteringsrate <sup>2</sup>	87,5 %	82,6 %	98,1 %	91,8 %
Boosterfaktor <sup>3</sup>	29,2	11,5	55,3	45,6

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

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> 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  $\mu$ g HA fra A/Vietnam/1194/2004 og seroprotektionsraterne  $>$  90 % mod A/Vietnam efter en dosis AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75  $\mu$ g 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 én dosis AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75  $\mu$ g HA fra A/Indonesia/05/2005 fjorten måneder efter at have modtaget to doser AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75  $\mu$ g HA fra A/Vietnam/1194/2004 på dag 0 og 21. Seroprotektionsraten mod A/Indonesia var 92 % 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  $\mu$ g 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.

## Anden information

Anti-HA og neutraliserende antistofrespons mod A/Indonesia/05/2005 fremkaldt af AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75  $\mu$ g HA fra den samme stamme er vist at være sammenlignelig med immunresponset mod A/Vietnam/1194/2004 fremkaldt af AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75  $\mu$ g HA fra denne samme stamme. Data fra AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75  $\mu$ g HA fra A/Vietnam/1194/2004 er derfor relevant for anvendelsen af AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75  $\mu$ g HA fra A/Indonesia/05/2005.

I kliniske immunogenicitetsstudier med AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75  $\mu$ g HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) hos personer i alderen 18-60 år er følgende anti-hæmagglutinin (anti-HA)-antistofrespons set:

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 <sup>1</sup>	44,5 %	94,3 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Serokonverteringsrate <sup>2</sup>	42,5 %	93,7 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Serokonverteringsfaktor <sup>3</sup>	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> 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 <sup>1</sup>	40,2 %	23,4 %	16,3 %	16,3 %

<sup>1</sup> seroprotektionsrate: andelen af personer med hæmagglutinationshæmnings (HI) titer  $\geq$  1:40

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  $\mu$ g 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	
	enkelt-dosis n = 91	dobbelt-dosis n = 92	enkelt-dosis n = 48	dobbelt-dosis n = 43	enkelt-dosis n = 13	dobbelt-dosis n = 10
Seroprotektions-rate <sup>1</sup>	84,6 %	97,8 %	87,5 %	93,0 %	61,5 %	90,0 %
Serokonverterings-rate <sup>2</sup>	74,7 %	90,2 %	77,1 %	93,0 %	38,5 %	50,0 %
Serokonverterings-faktor <sup>3</sup>	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

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

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

<sup>3</sup> 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  $\mu$ g 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  $\mu$ g 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	
	enkelt-dosis	dobbelt-	enkelt-dosis	dobbelt-	enkelt-dosis	dobbelt-

	(n = 140)	dosis (n = 131)	(n = 86)	dosis (n = 81)	(n = 86)	dosis (n = 81)
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	52,9 %	69,5 %	45,3 %	44,4 %	37,2 %	30,9 %

<sup>1</sup>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	
	enkeldosis n = 51	dobbeltdosis n = 54	enkeldosis n = 49	dobbeltdosis n = 54
GMT <sup>1</sup>	274,8	272,0	391,0	382,8
Serokonverteringsrate <sup>2</sup>	27,5 %	27,8 %	36,7 %	40,7 %
$\geq 1:80$ <sup>3</sup>	82,4 %	90,7 %	91,8 %	100 %

<sup>1</sup> geometrisk middeltiter

<sup>2</sup> firdobbelt stigning i serumneutraliserende antistoftiter

<sup>3</sup> andel af personer, som opnåede en serumneutraliserende antistoftiter på mindst 1:80

#### Information fra prækliniske forsøg:

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

I hvert forsøg blev fire grupper med hver 6 fitter 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 fitter vaccineret med adjuvans alene, med en ikke adjuveret vaccine (15 mikrogram HA) eller med en saltvandsopløsning indeholdende en phosphatbuffer. 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 virus transmission. 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.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ikke nogen risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter akutte og gentagne doser, lokal tolerance, fertilitet hos kvinder, toksicitet for foster/nyfødt barn (til og med afslutningen af ammeperioden). Toksikologiske reproduktionsforsøg er udført med Prepandrix indeholdende A/Vietnam/1194/2004.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

#### Suspension i hætteglas:

Polysorbat 80  
Octoxinol 10  
Thiomersal  
Natriumchlorid (NaCl)  
Dinatriumhydrogenphosphat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Kaliumdihydrogenphosphat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Kaliumchlorid (KCl)  
Magnesiumchlorid ( $\text{MgCl}_2$ )  
Vand til injektionsvæsker

#### Emulsion i hætteglas:

Natriumchlorid (NaCl)  
Dinatriumhydrogenphosphat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Kaliumdihydrogenphosphat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
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 fryses.

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

Prepandrix består af to hætteglas:

Suspension: flerdosishætteglas med antigen

Emulsion: flerdosishætteglas 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 skal omrystes og inspiceres for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende. Hvis et af ovennævnte forhold (inklusive gummipartikler fra proppen) observeres, skal vaccinen kasseres.
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, skal den kasseres.
4. Efter rekonstitution af Prepandrix 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. Hvis et af ovennævnte forhold (inklusive gummipartikler fra proppen) observeres, skal vaccinen kasseres.
6. Hver enkel vaccinedosis a 0,5 ml udtages vha. en 1 ml injektionssprøjte og administreres intramuskulært. Det anbefales at bruge en kanylestørrelse, der ikke er større end 23-G.
7. Efter rekonstitution skal vaccinen anvendes inden for 24 timer. Den rekonstituerede vaccine kan enten opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) eller ved stuetemperatur (højest 25 °C). Hvis den rekonstituerede vaccine opbevares i køleskab, skal vaccinen antage stuetemperatur (efter minimum 15 minutter) før hver udtagning.

Ikke anvendt lægemiddel 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/1/08/453/002

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. maj 2008

Dato for seneste fornyelse: 28. november 2017

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## 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 MARKEDSFØRINGSSTILLADELSEN**
- D. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**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 SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG  
Zirkusstraße 40, D-01069 Dresden  
Tyskland

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

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 den europæiske webportal for lægemidler.

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

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

#### **A. ETIKETTERING**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## 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

Prepandrix suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion.  
Prepandemisk 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/Indonesia/05/2005 (H5N1)-lignende stamme (PR8-IBCDC-RG2) 75 mikrogram\*

AS03-adjuvans bestående af squalen, DL- $\alpha$ -tocopherol og polysorbat 80

\* hæmagglutinin

### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Polysorbat 80  
Octoxinol 10  
Thiomersal  
Natriumchlorid (NaCl)  
Dinatriumhydrogenphosphat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Kaliumdihydrogenphosphat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Kaliumchlorid (KCl)  
Magnesiumchlorid ( $\text{MgCl}_2$ )  
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: MM/YYYY

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDLER 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/1/08/453/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift.

**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:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**PAKNING MED 50 HÆTTEGLAS INDEHOLDENDE SUSPENSION**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Suspension til Prepandrix injektionsvæske, emulsion  
Prepandemisk influenzavaccine (H5N1) (split virion, inaktiveret, adjuveret)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Split influenzavirus, inaktiveret, indeholdende antigen\* svarende til

3,75 mikrogram hæmagglutinin/dosis

\*Antigen: A/Indonesien/05/2005 (H5N1)-lignende stamme (PR8-IBCDC-RG2)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler:

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: MM/YYYY

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab

Må ikke fryses

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/08/453/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**PAKNING MED 25 HÆTTEGLAS INDEHOLDENDE EMULSION**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emulsion til Prepandrix injektionsvæske, emulsion

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Indhold: AS03-adjuvans bestående af squalen (10,69 mg), DL- $\alpha$ -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: MM/YYYY

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/08/453/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLAGER  
SUSPENSION HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Antigen, suspension til Prepandrix  
A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-lignende stamme (PR8-IBCDC-RG2)  
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 ANTAL DOSER**

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

**6. ANDET**

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

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLAGER  
EMULSION HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Adjuvans, emulsion til Prepandrix  
i.m.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Blandes med antigen, suspension før brug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

2,5 ml

**6. ANDET**

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**B. INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### **Prepandrix suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion** Prepandemisk 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 sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Prepandrix til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

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

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Hvad Prepandrix er, og hvordan den anvendes**

Prepandrix er en vaccine, som anvendes til voksne i alderen fra 18. Den skal bruges før og under næste influenzapandemi, til beskyttelse af influenza forårsaget af virustypen H5N1.

Pandemisk influenza er en type influenza, som opstår med mellemrum, der kan variere fra 10 år og 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 Prepandrix 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 Prepandrix**

##### **Du må ikke få Prepandrix:**

- hvis du tidligere har haft en pludselig, livstruende, overfølsomhedsreaktion mod et af indholdsstofferne i denne vaccine (angivet i punkt 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, stakåndethed og hævelse af ansigt eller tunge.
- 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 Prepandrix.

Du må ikke få Prepandrix, hvis noget af ovennævnte passer på dig.  
Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om, før du får denne vaccine.

### **Advarsler og forsigtighedsregler:**

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet før du får Prepandrix:

- hvis du har haft andre overfølsomhedsreaktioner end den pludselige, livstruende overfølsomhedsreaktion, over for et af indholdsstofferne i denne vaccine (angivet i punkt 6) eller over for thiomersal, æg og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat (antibiotikum) eller natriumdeoxycholat.
- 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 Prepandrix.
- 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 sundhedspersonalet, 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 lægen eller sundhedspersonalet, før du får Prepandrix. Det kan være, du ikke skal vaccineres, eller vaccinationen skal udsættes.

### **Børn:**

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 Prepandrix**

Fortæl altid lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig eller hvis du for nylig er blevet vaccineret med en anden vaccine.

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

Prepandrix 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 alvorligere.

### **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 råd, før du får denne vaccine.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Prepandrix indeholder thiomersal**

Prepandrix indeholder thiomersal som konserveringsmiddel, og der er mulighed for at du kan få en overfølsomhedsreaktion. Fortæl lægen, hvis du ved, at du er overfølsom over for andre ting.

### **Prepandrix indeholder natrium og kalium**

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

### 3. Sådan får du Prepandrix

- Fra 18 år og derover: du vil få to vaccinationer med Prepandrix. Det anbefales, at den anden vaccination bliver givet mindst tre uger og indtil 12 måneder efter den første dosis.
- Fra 80 år og derover: du skal muligvis have to dobbeltindsprøjtninger med Prepandrix. De to første indsprøjtninger gives på en udvalgt dato, og de næste to indsprøjtninger skal gives tre uger efter. Indsprøjtningerne vil blive givet i hver sin arm.

### Brug til børn

Børn i alderen 3-9 år har i et klinisk studie fået enten to voksendoser (0,5 ml) eller to halve voksendoser (0,25 ml) af en tilsvarende vaccine indeholdende A/Vietnam/1194/2004. Lægen vil afgøre, hvilken dosis der passer bedst til dit barn.

En læge eller sygeplejerske vil give dig Prepandrix.

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

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

### 4. Bivirkninger

Denne vaccine kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### Allergiske reaktioner

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

#### Andre bivirkninger

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Træthedsfornemmelse
- Hovedpine
- Smerter, rødmen, hævelse eller en hårdhed, hvor indsprøjtningen blev givet
- Feber
- Ømme muskler, ledsmerter

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

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

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Prikken eller følelsesløshed i hænder eller fødder
- Svimmelhed
- Søvnighed
- Søvnløshed
- Diaré, opkastning, mavesmerter, utilpashed
- Kløen, udslæt
- Generel utilpashed

### Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Børn i alderen 3-9 år har i et klinisk studie fået enten to voksendoser (0,5 ml) eller to halve voksendoser (0,25 ml) af en tilsvarende vaccine indeholdende A/Vietnam/1194/2004. Forekomsten af bivirkninger var lavere i gruppen af børn, som fik to halve voksendoser. Hverken hos børn, som fik halv voksendosis, eller hos børn, der fik fuld voksendosis, blev der set nogen stigning i forekomsten af bivirkninger efter anden dosis, bortset fra nogle bivirkninger, hvor forekomsten var højere efter anden dosis, især hyppigheden af feber hos børn < 6 år.

Stigninger i hyppigheden af visse bivirkninger (herunder smerte ved injektionsstedet, rødme og feber) hos børn under 6 år blev set i andre kliniske studier, hvor børn fra 6 måneder til 17 år fik Prepandrix.

Bivirkningerne nedenfor er set for H1N1-AS03-adjuverede vacciner. De kan også forekomme efter Prepandrix. Hvis du får nogle af nedennævnte bivirkninger, skal du straks fortælle det til din læge eller sygeplejersken:

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

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

**Meget sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 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 op til 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, sygeplejerske eller apoteket. 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 Prepandrix efter den udløbsdato, der står på pakningen. 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 fryses.

### **Efter tilberedning af vaccinen:**

Efter sammenblandingen, skal den færdige vaccine indspøjtes inden for 24 timer og må ikke opbevares over 25 °C.

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

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Prepandrix indeholder**

- **Aktivt stof:**

Split influenzavirus, inaktiveret, indeholdende antigen\* svarende til:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-lignende stamme (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrogram\*\*  
pr. 0,5 ml

\* opformeret i æg

\*\* udtykt som mikrogram hæmagglutinin

- **Adjuvans:**

Vaccinen indeholder en "adjuvans" AS03. Denne adjuvans indeholder squalen (10,69 mg), DL- $\alpha$ -tocopherol (11,86 mg) og polysorbat 80 (4,86 mg). Adjuvans bruges for at få kroppen til at reagere bedre på 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 pakke Prepandrix består af:

- en pakke med 50 hætteglas a 2,5 ml suspension (antigen)
- to pakker 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 vaccinen, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **Belgique/België/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: +370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel.: + 385 (0)1 6051999

**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 9218 111

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
nlinfo@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**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 (GSK) SRL  
Tel: +40 (0)21 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel.: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

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

Finland.tuoteinfo@gsk.com

### **Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

### **Sverige**

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

### **Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

### **United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: +44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Prepandrix består af to hætteglas:  
Suspension: flerdosishætteglas med antigen  
Emulsion: flerdosishætteglas 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 skal omrystes og inspiceres for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende. Hvis et af ovennævnte forhold (inklusive gummipartikler fra proppen) observeres, skal vaccinen kasseres.
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, skal den kasseres.
4. Efter rekonstitution af Prepandrix indeholder hætteglasset mindst 5 ml. Vaccinen bør administreres i overensstemmelse med den anbefalede dosis (se punkt 3 "Sådan bliver du behandlet med Prepandrix").
5. Hætteglasset skal omrystes før hver administration og inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende. Hvis et af ovennævnte forhold (inklusive gummipartikler fra proppen) observeres, skal vaccinen kasseres.
6. Hver enkel vaccinedosis a 0,5 ml udtages vha. en 1 ml injektionssprøjte og administreres intramuskulært. Det anbefales at bruge en kanylestørrelse, der ikke er større end 23-G.
7. Efter rekonstitution skal vaccinen anvendes inden for 24 timer. Den rekonstituerede vaccine kan enten opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) eller ved stuetemperatur (højst 25 °C). Hvis den rekonstituerede vaccine opbevares i køleskab, skal vaccinen antage stuetemperatur (efter i minimum 15 minutter) før hver udtagning.

Vaccinen må ikke administreres intravaskulært.

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