

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adjupanrix, suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie
Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na menging bevat 1 dosis (0,5 ml):

Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen* bevat equivalent aan:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1)-achtige stam gebruikt (NIBRG-14) 3,75 microgram**

* gekweekt in eieren

** hemagglutinine (HA)

Dit vaccin voldoet aan de aanbevelingen van de WHO en het EU-besluit voor een pandemie.

AS03- adjuvans bestaat uit squaleen (10,69 milligram), DL- α -tocoferol (11,86 milligram) en polysorbaat 80 (4,86 milligram).

De injectieflacons met de suspensie en emulsie vormen na menging een multidoseringscontainer. Zie rubriek 6.5 voor het aantal doses per injectieflacon.

Hulpstoffen met bekend effect

Het vaccin bevat 5 microgram thiomersal (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie.

De suspensie is een kleurloze, melkwitte vloeistof.

De emulsie is een wit- tot geelachtige, homogene melkachtige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van influenza in een officieel afgekondigde pandemische situatie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen vanaf 18 jaar

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

Een tweede dosis van 0,5 ml dient te worden gegeven na een tussenperiode van ten minste drie weken tot maximaal 12 maanden na de eerste dosis voor maximale werkzaamheid.

Zeer beperkte gegevens toonden aan dat volwassenen > 80 jaar een dubbele dosis van Adjupanrix nodig kunnen hebben op een gekozen datum en wederom na een interval van ten minste drie weken om een immuunrespons te bereiken (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Kinderen van 6 maanden tot < 36 maanden:

Eén dosis van 0,125 ml (gelijk aan een kwart van de volwassen dosis per injectie) op een gekozen datum.

Een tweede dosis van 0,125 ml ten minste drie weken na de eerste dosis voor maximale werkzaamheid.

Kinderen en adolescenten van 36 maanden tot < 18 jaar:

Eén dosis van 0,25 ml (gelijk aan de helft van de volwassen dosis per injectie) op een gekozen datum.

Een tweede dosis van 0,25 ml ten minste drie weken na de eerste dosis voor maximale werkzaamheid.

Kinderen van < 6 maanden:

De veiligheid en werkzaamheid van Adjupanrix bij kinderen van 6 maanden of jonger zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Vaccinatie dient te worden uitgevoerd via intramusculaire injectie.

Indien een dubbele dosis wordt gegeven, dienen de injecties in twee verschillende ledematen te worden gegeven, bij voorkeur in de deltaspier of het anterolaterale dijbeen (afhankelijk van de spiermassa).

Voor instructies over menging van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Eerder opgetreden (levensbedreigende) anafylactische reactie op een van de bestanddelen of residuen (ei en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, gentamicinesulfaat en natriumdeoxycholaat) van dit vaccin. Het kan in een pandemische situatie echter toch aangewezen zijn om het vaccin toe te dienen, mits directe reanimatieapparatuur beschikbaar is voor noodgevallen. Zie rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals met alle injecteerbare vaccins, dient te allen tijde adequate medische behandeling en toezicht direct beschikbaar te zijn voor het geval er zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Terugvinden herkomst

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

Overgevoeligheid

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dit vaccin aan personen met een bekende overgevoeligheid (andere dan anafylactische reactie) voor het werkzame bestanddeel, een van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1, thiomersal of residuen (ei en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, gentamicinesulfaat en natriumdeoxycholaat).

Gelijktijdige ziekte

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen met hevige koorts of acute infecties, mits de pandemische situatie dit toestaat.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Adjupanrix moet onder geen beding intravasculair worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van Adjupanrix via de subcutane toedieningsweg. Daarom dient een behandelend arts de voordelen en de mogelijke risico's af te wegen van toediening van het vaccin aan personen met trombocytopenie of een bloedingsziekte die een contra-indicatie is voor intramusculaire toediening, tenzij het mogelijke voordeel zwaarder weegt dan het risico op bloedingen.

Bescherming

Er zijn geen gegevens over de toediening van AS03-geadjuveerde vaccins vóór of volgend op andere typen influenzavaccins bedoeld voor prepandemisch of pandemisch gebruik.

De antilichaamrespons bij patiënten met endogene of iatrogene immunosuppressie kan mogelijk ontoereikend zijn.

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

Syncope

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie, door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verschillende neurologische klachten zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Narcolepsie

Epidemiologische studies met een ander AS03-adjuvans bevattend vaccin (Pandemrix H1N1, ook geproduceerd in dezelfde faciliteit als Adjupanrix) in verschillende Europese landen, duiden op een verhoogd risico op narcolepsie met of zonder kataplexie bij gevaccineerden ten opzichte van niet-gevaccineerde personen. Bij kinderen/jongeren (leeftijd tot 20 jaar) gaven deze studies een extra 1,4 tot 8 gevallen op de 100.000 gevaccineerden. Beschikbare epidemiologische gegevens bij volwassenen ouder dan 20 jaar gaven ongeveer 1 extra geval op de 100.000 gevaccineerden. Deze data suggereren dat het bovenmatige risico lijkt af te nemen met het toenemen van de leeftijd bij vaccinatie. Narcolepsie is niet gezien tijdens klinische studies met Adjupanrix, maar klinische studies hebben niet het onderscheidende vermogen om zeer zeldzame ongewenste voorvallen op te sporen met incidentiepercentages die zo laag zijn als die van narcolepsie ($\approx 1,1/100.000$ persoonjaren).

Pediatrische patiënten

Klinische gegevens, verkregen bij kinderen jonger dan 6 jaar die 2 doses van een voorbereidend pandemisch influenzavaccin (H5N1) hebben gekregen, geven een verhoging aan van de frequentie van koorts (lichaamstemperatuur gemeten onder de oksel $\geq 38^\circ\text{C}$) na toediening van de 2^e dosis. Daarom wordt na vaccinatie monitoring van de lichaamstemperatuur aanbevolen, net als het nemen van maatregelen om de koorts te verlagen (zoals antipyretische medicatie, indien klinisch noodzakelijk) bij jonge kinderen (tot een leeftijd van ongeveer 6 jaar).

Natrium- en kaliumgehalte

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de gelijktijdige toediening van Adjuvanrix met andere vaccins. Als gelijktijdige toediening van een ander vaccin wordt overwogen, dient de immunisatie in verschillende ledematen te worden gegeven. De bijwerkingen kunnen dan heviger zijn.

De immunologische respons kan verminderd zijn in het geval dat de patiënt een immunosuppressieve behandeling ondergaat.

Na vaccinatie tegen influenza zijn vals-positieve uitslagen waargenomen bij serologische testen waarbij gebruik wordt gemaakt van de ELISA-methode voor de detectie van antistoffen tegen humaan immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1), hepatitisC-virus en met name HTLV-1. In deze gevallen is de uitslag van de Western Blot methode negatief. Deze voorbijgaande vals-positieve resultaten zouden kunnen liggen aan een IgM-productie als reactie op het vaccin.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Adjuvanrix tijdens de zwangerschap.

Een AS03-adjuvans-bevattend vaccin met HA afkomstig van H1N1v is toegediend aan vrouwen in elk trimester van de zwangerschap. De informatie over de resultaten van naar schatting ruim 200.000 vrouwen die zijn gevaccineerd gedurende de zwangerschap is momenteel beperkt. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op nadelige resultaten van meer dan 100 zwangerschappen die in een prospectieve klinische studie zijn vervolgd.

Onderzoeken bij dieren met Adjuvanrix wijzen niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Gegevens van zwangere vrouwen die werden gevaccineerd met verschillende geïnactiveerde seizoensvaccins zonder adjuvans wijzen niet op misvormingen of op foetale of neonatale toxiciteit.

Het gebruik van Adjuvanrix tijdens de zwangerschap kan worden overwogen als dit noodzakelijk geacht wordt en wanneer rekening wordt gehouden met de officiële richtlijnen.

Borstvoeding

Adjuvanrix kan worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar.

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

Een aantal van de effecten vermeld in rubriek 4.8 *Bijwerkingen* kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken is de incidentie van bijwerkingen zoals hieronder gerangschikt geëvalueerd bij circa 5.000 proefpersonen vanaf 18 jaar die doses hadden gekregen van H5N1-vaccin met de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-stam met ten minste 3,75 microgram HA/AS03.

In twee klinische onderzoeken werd de incidentie van bijwerkingen geëvalueerd bij ongeveer 824 kinderen van 3 tot < 18 jaar die een halve volwassen dosis, van 0,25 ml, met de A/Indonesia/2005 (H5N1)-stam kregen met ten minste 1,9 microgram HA/AS03.

In drie klinische onderzoeken werd de incidentie van bijwerkingen geëvalueerd bij ongeveer 437 kinderen van 6 maanden tot < 36 maanden die een halve volwassen dosis (n=400), van 0,25 ml, of een kwart volwassen dosis, van 0,125 ml (n=37) kregen.

Lijst van bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen zijn gerangschikt volgens frequentie van voorkomen:

Frequenties worden als volgt vermeld:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden (< $1/10.000$)

Bijwerkingen in klinische onderzoeken met het zogenaamde voorbereidend pandemisch vaccin worden hierna vermeld (zie rubriek 5.1 voor nadere informatie over voorbereidend pandemisch vaccins).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Volwassenen

De volgende bijwerkingen zijn per dosis gemeld:

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid, somnolentie, paresthesie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Maag-darmsstelselsymptomen (zoals misselijkheid, diarree, braken, buikpijn)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Ecchymose op de injectieplaats, toegenomen zweten
	Soms	Pruritus, huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Myalgie, artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pijn, roodheid, zwelling en induratie op de injectieplaats, vermoeidheid, koorts
	Vaak	Injectieplaatswarmte en injectieplaatspruritus, influenza-achtige ziekte, rillingen
	Soms	Malaise

Pediatrische patiënten

De volgende bijwerkingen zijn per dosis gemeld:

Kinderen van 6 tot < 36 maanden

Gegevens voor deze leeftijdsgroep zijn afgeleid van gepoolde veiligheidsgegevens uit 3 onderzoeken (D-PAN-H5N1-013, Q-PAN-H5N1-021 en Q-PAN-H5N1-023).

6 tot < 36 maanden			
Systeem/orgaanklasse	Frequentie		Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak		Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Zeer vaak		Prikkelbaarheid/Humeurigheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak		Somnolentie
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak		Maag-darmstelselsymptomen (zoals diarree en braken)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms		Rash/huiduitslag vlekkelig
	Soms		Urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak ¹		Koorts ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Zeer vaak		Pijn op de injectieplaats
	Vaak		Roodheid op de injectieplaats
	Vaak		Zwelling op de injectieplaats
	Soms		Injectieplaatsverharding
	Soms		Korst op de injectieplaats
	Soms		Zwelling aangezicht
	Soms		Injectieplaatskneuzing
	Soms		Eczeem op de injectieplaats
	Soms		Knobbel op de vaccinatieplaats

¹In elke leeftijdsgroep kwam koorts vaker voor na dosis 2 in vergelijking met dosis 1.

Kinderen van 36 maanden tot < 18 jaar

Gegevens voor deze leeftijdsgroep zijn afgeleid van gepoolde veiligheidsgegevens uit 2 onderzoeken (D-PAN-H5N1-032 en Q-PAN-H5N1-021).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie		Bijwerking
	3 tot < 6 (jaar)	6 tot < 18 (jaar)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Soms	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Soms	Prikkelbaarheid/Humeurigheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Soms	Somnolentie
	Soms	Zeer vaak	Hoofdpijn
	NR	Soms	Hypo-esthesie
	NR	Soms	Duizeligheid
	NR	Soms	Syncope
	NR	Soms	Tremor
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak		Maag-darmstelselsymptomen (zoals misselijkheid, diarree, braken, buikpijn)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms		Huiduitslag
	NR	Vaak	Hyperhidrose
	NR	Soms	Huidulcus

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Zeer vaak	Myalgie
	NR	Soms	Skeletspierstijfheid
	NR	Zeer vaak	Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak		Pijn op de injectieplaats
	Vaak ¹		Koorts ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Vaak		Roodheid op de injectieplaats
	Vaak		Zwelling op de injectieplaats
	Soms	Zeer vaak	Vermoeidheid
	Soms	Vaak	Koude rillingen
	Soms	NR	Injectieplaatskneuzing
	Soms		Injectieplaatspruritus
	NR	Soms	Okselpijn

¹In elke leeftijdsgroep kwam koorts vaker voor na dosis 2 in vergelijking met dosis 1.

NR=Niet gemeld

Vergelijkbare reactogeniciteitsresultaten werden behaald in een klinisch onderzoek (D-PAN-H5N1-009) dat werd uitgevoerd bij kinderen van 3 tot 5 en van 6 tot 9 jaar oud; van hen kregen 102 proefpersonen twee doses van 0,25 ml Adjuvanrix. In dit onderzoek kwam koorts vaak voor zonder dat er sprake was van een toename in incidentie na de tweede primaire dosis. Daarnaast werden ook de volgende bijwerkingen gezien: ecchymose op de injectieplaats, rillingen en toegenomen zweten. Alle drie reacties kwamen vaak voor.

- Post-marketing-surveillance

Er zijn geen gegevens uit post-marketing-surveillance na toediening van Adjuvanrix beschikbaar.

AS03-bevattende vaccins waarin 3,75 μg HA afkomstig van A/California/7/2009 (H1N1)

Gedurende postmarketing-ervaring met AS03-bevattende vaccins waarin 3,75 μg HA afkomstig van A/California/7/2009 (H1N1), werden de volgende bijwerkingen gemeld:

Immuunsysteemaandoeningen

Anafylaxie, allergische reacties

Zenuwstelselaandoeningen

Koortsstuipen

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Angio-oedeem, gegeneraliseerde huidreacties, urticaria

Trivalente inter pandemische vaccins

Bovendien zijn via post-marketing-surveillance van inter pandemische, trivalente vaccins de volgende bijwerkingen gemeld:

Zelden:

Neuralgie, voorbijgaande trombocytopenie

Zeer zelden:

Vasculitis met voorbijgaande betrokkenheid van de nieren

Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis, neuritis en Guillain Barré syndroom

Dit geneesmiddel bevat thiomersal (een organische kwikverbinding) als conserveermiddel en daardoor kunnen overgevoeligheidsreacties optreden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccins, ATC-code: J07BB02.

Farmacodynamische effecten

In dit gedeelte wordt de klinische ervaring met de voorbereidende pandemische vaccins beschreven.

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

Volwassenen

Volwassenen van 18 tot 60 jaar oud

In een klinisch onderzoek dat de immunogeniciteit van AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 onderzocht bij proefpersonen van 18-60 jaar, was de antihemagglutinine (anti-HA) antilichaamrespons als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004				
	0, 21 dagen schema (D-Pan-H5N1-002)		0, 6 maanden schema (D-Pan-H5N1-012)		
	21 dagen na 1 ^e dosering N=925	21 dagen na 2 ^e dosering N=924	21 dagen na 1 ^e dosering N=55	7 dagen na 2 ^e dosering N=47	21 dagen na 2 ^e dosering N=48
Seroprotectiepercentage ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Seroconversiepercentage ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Seroconversiefactor ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI) titer \geq 1:40

²seroconversiepercentage: percentage proefpersonen die ofwel seronegatief waren vóór de vaccinatie en een beschermende postvaccinatietiter hebben van \geq 1:40, of die seropositief waren vóór de vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben

³seroconversiefactor: dit is de verhouding tussen geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en GMT vóór vaccinatie

Na twee doses die 21 dagen of 6 maanden na elkaar zijn toegediend, had 96,0% van de proefpersonen een viervoudige verhoging in serumneutraliserende antilichaamtiter en 98-100% van de proefpersonen een titer van ten minste 1:80.

Proefpersonen uit studie D-Pan-H5N1-002 werden gevolgd voor een aanhoudende immuunrespons. De seroprotectiepercentages waren 6, 12, 24 en 36 maanden na de eerste vaccinatie als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004			
	6 maanden na 1 ^e dosis N=256	12 maanden na 1 ^e dosis N=559	24 maanden na 1 ^e dosis N=441	36 maanden na 1 ^e dosis N=387
Seroprotectiepercentage ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

¹seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI) titer \geq 1:40

In een klinisch onderzoek (Q-Pan-H5N1-001) waarbij twee doses AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 μ g HA afgeleid van A/Indonesië/05/2005 werden toegediend op dag 0 en 21 aan 140 proefpersonen van 18 t/m 60 jaar, was de anti-HA antilichaamrespons als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/Indonesië/05/2005		
	Dag 21 N=140	Dag 42 N=140	Dag 180 N=138
Seroprotectiepercentage ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Seroconversiepercentage ²	45,7%	96,4%	48,6%
Seroconversiefactor ³	4,7	95,3	5,2

¹seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met HI-titer \geq 1:40

²seroconversiepercentage: percentage proefpersonen die ofwel seronegatief waren vóór vaccinatie en een beschermende postvaccinatietiter hebben van \geq 1:40, of die seropositief waren vóór de vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben

³seroconversiefactor: verhouding tussen geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en GMT vóór vaccinatie

Eenentwintig dagen na toediening van de eerste dosis had 79,2% van de proefpersonen een viervoudige verhoging in serumneutraliserende antilichaamtiter, 95,8% 21 dagen na de tweede dosis en 87,5% zes maanden na de tweede dosis.

In een tweede onderzoek kregen 49 proefpersonen van 18-60 jaar oud twee doses AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 μ g HA afgeleid van A/Indonesië/05/2005 op dag 0 en 21. Op dag 42 was het anti-HA antilichaamseroconversiepercentage 98%, alle proefpersonen bereikten seroprotectie en de seroconversiefactor was 88,6. Tevens hadden alle proefpersonen een neutraliserende antilichaamtiter van ten minste 1:80.

Kruisreactieve immuunrespons opgewekt door AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 μ g HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

De anti-HA antilichaamrespons op A/Indonesië/05/2005 na toediening van AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 μ g HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 was als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/Indonesia/5/2005	
	0, 21 dagen schema	0, 6 maanden schema

	(D-Pan-H5N1-002)	(D-Pan-H5N1-012)	
	21 dagen na 2 ^e dosering N = 924	7 dagen na 2 ^e dosering N= 47	21 dagen na 2 ^e dosering N= 48
Seroprotectiepercentage ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Seroconversiepercentage ²	50,2%	74,5%	83,3%
Seroconversiefactor ³	4,9	12,9	18,5

*anti-HA \geq 1:40

¹seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met HI-titer \geq 1:40

²seroconversiepercentage: percentage proefpersonen die ofwel seronegatief waren vóór de vaccinatie en een beschermende postvaccinatietiter hebben van \geq 1:40, of die seropositief waren vóór de vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben

³seroconversiefactor: verhouding tussen GMT na vaccinatie en GMT vóór vaccinatie

Een viervoudige toename in serumneutraliserende antilichaamtiter tegen A/Indonesië/05/2005 werd bereikt in > 90% van de proefpersonen na twee doses onafhankelijk van het schema. Na twee doses die 6 maanden na elkaar waren toegediend, bereikten alle proefpersonen een titer van ten minste 1:80.

Proefpersonen uit studie D-Pan-H5N1-002 werden gevolgd voor persistentie van anti-HA antilichamen tegen A/Indonesië/5/2005. Op maand 6, 12, 24 en 36 waren de seroprotectiepercentages respectievelijk 2,2%, 4,7%, 2,4% en 7,8%.

In een ander klinisch onderzoek (D-Pan-H5N1-007) bij 50 proefpersonen van 18-60 jaar, waren de anti-HA antilichaam seroprotectiepercentages gemeten 21 dagen na de tweede dosis van AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 μ g HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004, 20% tegen A/Indonesië/05/2005, 35% tegen A/Anhui/01/2005 en 60% tegen A/Turkey/Turkey/1/2005.

Kruisreactieve immuunresponsen opgewekt door het AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 μ g HA afgeleid van A/Indonesië/05/2005

Na toediening van twee doses AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 μ g HA afgeleid van A/Indonesië/05/2005 aan 140 proefpersonen van 18 t/m 60 jaar oud op dag 0 en 21 was de anti-HA antilichaamrespons op A/Vietnam/1194/2004 als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004	
	Dag 21 N=140	Dag 42 N=140
Seroprotectiepercentage ¹	15%	59,3%
Seroconversiepercentage ²	12,1%	56,4%
Seroconversiefactor ³	1,7	6,1

¹seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met HI-titer \geq 1:40

²seroconversiepercentage: percentage proefpersonen die ofwel seronegatief waren vóór de vaccinatie en een beschermende postvaccinatietiter hebben van \geq 1:40, of die seropositief waren vóór de vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben

³seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrische gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en GMT vóór vaccinatie

Op dag 180 was het seroprotectiepercentage 13%.

Een viervoudige toename in serumneutraliserende antilichaamtiter tegen A/Vietnam werd waargenomen bij 49% van de proefpersonen 21 dagen na de eerste dosis, 67,3% 21 dagen na de tweede dosis en 44,9% zes maanden na de tweede dosis.

Alternatieve schema's

In studie D-H5N1-012 werd een verlengd doseringsinterval onderzocht, waarin een groep proefpersonen van 18-60 jaar 2 doses Adjuvanrix kreeg, met een tussentijd van 6 of 12 maanden. Eenentwintig dagen na de 2^e dosis waren het seroprotectiepercentage en het vaccinresponspercentage tegen A/Vietnam/1194/2004 bij proefpersonen die de vaccinaties met 6 maanden ertussen kregen, respectievelijk 89,6% en 95,7%. Eenentwintig dagen na de 2^e dosis waren het seroprotectiepercentage en het vaccinresponspercentage bij proefpersonen die de vaccinaties met 12 maanden ertussen kregen, respectievelijk 92,0% en 100%.

In deze studie werden ook kruisreactieve immuunresponsen tegen A/Indonesië/5/2005 gezien. Eenentwintig dagen na de 2^e dosis waren het seroprotectiepercentage en het vaccinresponspercentage bij proefpersonen die een tussentijd van 6 maanden tussen beide vaccinaties hadden, respectievelijk 83,3% en 100%. Eenentwintig dagen na de 2^e dosis waren het seroprotectiepercentage en het vaccinresponspercentage bij proefpersonen die een tussentijd van 12 maanden tussen beide vaccinaties hadden, respectievelijk 84,0% en 100%.

Eén dosis van het AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Indonesië/05/2005 toegediend na een of twee doses van het AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004

In een klinisch onderzoek (D-Pan-H5N1-012), kregen proefpersonen van 18-60 jaar zes maanden nadat zij een of twee primaire doses van het AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 hadden gekregen op respectievelijk dag 0 of dag 0 en 21, een dosis van het AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 of Indonesië/05/2005. De anti-HA respons was als volgt:

anti-HA antilichaam	Tegen A/Vietnam 21 dagen na booster met A/Vietnam N=46		Tegen A/Indonesië 21 dagen na booster met A/Indonesië N=49	
	Na één primaire dosis	Na twee primaire doses	Na één primaire dosis	Na twee primaire doses
Seroprotectiepercentage ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Booster seroconversiepercentage ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Boosterfactor ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met HI titer $\geq 1:40$

²booster seroconversiepercentage: percentage proefpersonen die seronegatief waren voor de booster en een beschermende postvaccinatietiter van $\geq 1:40$ hebben, of die seropositief waren voor de booster en een viervoudige toename in titer hebben

³boosterfactor: verhouding van de post-booster 'geometric mean titer' (GMT) en de pre-booster GMT

Onafhankelijk van wie zes maanden eerder één of twee primaire doses hadden gekregen was het seroprotectiepercentage tegen A/Indonesië $> 80\%$ na een dosis van het AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 en het seroprotectiepercentage tegen A/Vietnam $> 90\%$ na een dosis van het AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Indonesië/05/2005. Alle proefpersonen bereikten een neutraliserende antilichaamtiter van minimaal 1:80 tegen elk van de twee stammen, onafhankelijk van het type HA in het vaccin en het aantal doses.

In een ander klinisch onderzoek (D-Pan-H5N1-015), kregen 39 proefpersonen van 18-60 jaar een dosis van AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Indonesië/05/2005, nadat ze veertien maanden eerder twee doses van AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 hadden gekregen, toegediend op dag 0 en 21. Het seroprotectiepercentage tegen A/Indonesië 21 dagen na boostervaccinatie was 92% en 69,2% op dag 180.

In een ander klinisch onderzoek (D-Pan-H5N1-038), kregen 387 proefpersonen van 18-60 jaar een dosis van AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Indonesië/05/2005, nadat ze 36 maanden eerder twee doses van A/Vietnam/1194/2004 hadden gekregen. Het seroprotectiepercentage,

het booster seroconversiepercentage en de boosterfactor tegen A/Indonesia/5/2005 21 dagen na boostervaccinatie waren respectievelijk 100%, 99,7% en 123,8.

Oudere volwassenen (> 60 jaar)

In een ander klinisch onderzoek (D-Pan-H5N1-010) kregen 297 proefpersonen > 60 jaar (verdeeld in groepen van 61 t/m 70, 71 t/m 80 en 80 jaar en ouder) een enkele dosis dan wel een dubbele dosis AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) op dag 0 en 21. Op dag 42 was de anti-HA-antilichaamrespons als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 t/m 70 jaar		71 t/m 80 jaar		> 80 jaar	
	Enkele dosis N=91	Dubbele dosis N=92	Enkele dosis N=48	Dubbele dosis N=43	Enkele dosis N=13	Dubbele dosis N=10
Seroprotectiepercentage ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Seroconversiepercentage ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Seroconversiefactor ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI) titer $\geq 1:40$;

²seroconversiepercentage: percentage proefpersonen die ofwel seronegatief waren vóór de vaccinatie en een beschermende postvaccinatietiter hebben van $\geq 1:40$, of die seropositief waren vóór de vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

³seroconversiefactor: dit is de verhouding tussen geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en GMT vóór vaccinatie.

Hoewel een adequate immuunrespons werd bereikt op dag 42 nadat twee keer een enkele dosis van AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) was toegediend, werd een hogere respons waargenomen na twee toedieningen van een dubbele dosis van het vaccin.

Zeer beperkte gegevens bij seronegatieve proefpersonen > 80 jaar (N=5) toonden aan dat bij geen van de proefpersonen seroprotectie werd bereikt na twee toedieningen van een enkele dosis van AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Na twee toedieningen van een dubbele dosis van het vaccin was het seroprotectiepercentage echter 75% op dag 42.

Proefpersonen uit onderzoek D-Pan-H5N1-010 werden gevolgd voor een aanhoudende immuunrespons. De seroprotectiepercentages waren 6, 12 en 24 maanden na vaccinatie als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004					
	6 maanden na vaccinatie		12 maanden na vaccinatie		24 maanden na vaccinatie	
	Enkele dosis (N=140)	Dubbele dosis (N=131)	Enkele dosis (N=86)	Dubbele dosis (N=81)	Enkele dosis (N=86)	Dubbele dosis (N=81)
Seroprotectiepercentage ¹	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

¹seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI) titer $\geq 1:40$.

Bovendien hadden 44,8% en 56,1% van de proefpersonen in de respectievelijke doseringsgroepen een viervoudige verhoging van de serumneutraliserende antilichaamtiter van dag 0 tot dag 42 en 96,6% en 100% van de proefpersonen hadden een titer van ten minste 1:80 op dag 42.

Twaalf en 24 maanden na vaccinatie waren de neutraliserende antilichaamtiteren als volgt:

Serumneutraliserende antilichamen	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004			
	12 maanden na vaccinatie		24 maanden na vaccinatie	
	Enkele dosis N=51	Dubbele dosis N=54	Enkele dosis N=49	Dubbele dosis N=54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Seroconversiepercentage ²	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
≥ 1:80 ³	82,4%	90,7%	91,8%	100%

¹Geometric Mean Titre;

²viervoudige toename in serumneutraliserende antilichaamtiter;

³% personen dat een serumneutraliserende antilichaamtiter van ten minste 1:80 bereikt.

Bij 297 proefpersonen > 60 jaar was het anti-HA-antilichaam-seroprotectiepercentage en het anti-HA-seroconversiepercentage tegen A/Indonesia/5/2005 op dag 42 na twee doses AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 23% en was de seroconversiefactor 2,7. Neutraliserende antilichaamtiter van ten minste 1:40 of ten minste 1:80 werden bereikt bij respectievelijk 87% en 67% van de 87 geteste proefpersonen.

Proefpersonen uit onderzoek D-Pan-H5N1-010 die een enkele dosis ontvingen, werden gevolgd voor persistentie van anti-HA-antilichamen tegen A/Indonesia/5/2005. De seroprotectiepercentages waren 16,3% en 4,7% in respectievelijk maand 12 en 24. Seroconversiepercentages voor neutraliserende antilichamen tegen A/Indonesia/5/2005 waren 15,7% en 12,2% in respectievelijk maand 12 en 24. Het percentage personen dat een neutraliserende antilichaamtiter > 1/80 bereikte in maand 12 en 24 was respectievelijk 54,9% en 44,9%.

Pediatrische patiënten (kinderen van 6 maanden tot < 18 jaar)

Kinderen van 6 tot < 36 maanden

In een klinisch onderzoek (Q-Pan-H5N1-023) werden twee doses van 0,125 ml met de A/Indonesia/2005 H5N1-stam toegediend op dag 0 en dag 21 aan 37 kinderen van 6 tot < 36 maanden.

De seroconversiepercentages voor de anti-HA-immuunrespons tegen de homologe (A/Indonesia/05/2005)-stam in deze leeftijdsgroep op dag 42 (21 dagen na de tweede dosis) waren als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/Indonesia/05/2005 (0,125 ml)
	21 dagen na de 2 ^e dosis (dag 42) N ¹ =33
Seroconversiepercentage ²	100%
Seroconversiefactor ³	168,2

¹immunogeniciteitscohort volgens protocol (*according-to-protocol*, ATP);

²seroconversiepercentage: percentage proefpersonen die ofwel seronegatief waren vóór de vaccinatie en een beschermende postvaccinatietiter hebben van ≥ 1:40, of die seropositief waren vóór de vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

³seroconversiefactor: verhouding tussen de reciproke HI-titer na vaccinatie en de reciproke HI-titer vóór vaccinatie (op dag 0).

Bij kinderen van 6 tot < 36 maanden oud die een dosis van 0,125 ml (Q-Pan H5N1-023) kregen, had 100% (N=31) een vaccinresponspercentage voor de A/Indonesia/05/2005-stam, 96,9% (N=32) had een vaccinresponspercentage voor de heterologe A/Vietnam/1194/2004-stam en 96,9% (N=32) had een vaccinresponspercentage voor de heterologe A/duck/Bangladesh/19097/2013-stam.

Proefpersonen ingeschreven in Q-Pan-H5N1-023 werden gevolgd op het aanhouden van de anti-HA-immuunrespons tegen de homologe A/Indonesia/05/2005-stam en de heterologe A/duck/Bangladesh/19097-, A/Vietnam/1194/2004- en A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014-stam na 12 maanden. De seroconversiepercentages 12 maanden na de tweede dosis bij kinderen van 6 tot < 36 maanden waren als volgt:

anti-HA-antilichaam	0,125 ml			
	Immuunrespons op A/Indonesia/05/2005	Immuunrespons op A/duck/Bangladesh/19097/2013	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004	Immuunrespons op A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	12 maanden na de 2 ^e dosis N ¹ =33	12 maanden na de 2 ^e dosis N ¹ =29	12 maanden na de 2 ^e dosis N ¹ =29	12 maanden na de 2 ^e dosis N ¹ =29
Seroconversiepercentage ²	78,8%	20,7%	27,6%	0%

¹immunogeniciteitscohort volgens protocol (*according-to-protocol*, ATP) op dag 385 (aanhouden van respons);

²seroconversiepercentage: percentage proefpersonen die ofwel seronegatief waren vóór de vaccinatie en een beschermende postvaccinatietiter hebben van $\geq 1:40$, of die seropositief waren vóór de vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben.

In onderzoek Q-PAN-H5N1-023 werd na primaire vaccinatie met twee doses van 0,125 ml met de A/Indonesia/2005 (H5N1)-stam één booster-dosis van hetzelfde Q-H5N1-vaccin toegediend in maand 12. De anti-HA-immuunrespons op A/Indonesia/05/2005 werd 7 dagen na de booster-dosis beoordeeld. De seroconversiepercentages zijn als volgt:

anti-HA-antilichaam	0,125 ml			
	Immuunrespons op A/Indonesia/05/2005	Immuunrespons op A/duck/Bangladesh/19097/2013	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004	Immuunrespons op A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	7 dagen na de booster-dosis N ¹ =33	7 dagen na de booster-dosis N ¹ =29	7 dagen na de booster-dosis N ¹ =29	7 dagen na de booster-dosis N ¹ =29
Seroconversiepercentage ²	100%	100%	100%	51,7%

¹immunogeniciteitscohort volgens protocol (*according-to-protocol*, ATP) op dag 392 na de booster-dosis;

²seroconversiepercentage: percentage proefpersonen die ofwel seronegatief waren vóór de vaccinatie en een beschermende postvaccinatietiter hebben van $\geq 1:40$, of die seropositief waren vóór de vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben.

Kinderen van 36 maanden tot < 18 jaar

In een klinisch onderzoek (D-Pan-H5N1-032) werden twee doses van 0,25 ml met de A/Indonesia/2005 H5N1-stam toegediend op dag 0 en 21 aan 312 kinderen van 3 tot < 18 jaar. Het onderstaande resultaat is afkomstig van de groep waarin de proefpersonen 2 doses van het H5N1 Indonesia-vaccin kregen (op dag 1 en dag 21) en 1 booster-dosis (op dag 182) H5N1 Turkey (1,9 μ g HA + AS03_B), 1 dosis (op dag 364) Havrix. Eenentwintig dagen na de tweede dosis (dag 42) was de immuunrespons voor wat betreft het seroconversiepercentage voor de homologe stam als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/Indonesia/05/2005		Immuunrespons op A/Turkey/01/2005	
	21 dagen na de 2 ^e dosis N ¹ =155		21 dagen na de 2 ^e dosis N ¹ =155	
	3 tot < 10 jaar N ² =79	10 tot < 18 jaar N ² =76	3 tot < 10 jaar N ² =79	10 tot < 18 jaar N ² =76
Seroconversiepercentage ³	100%	98,7%	100%	97,4%
Seroconversiefactor ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹ATP-cohort op dag 42 voor immunogeniciteit;

²ATP-cohort op dag 42 voor immunogeniciteit voor een specifieke leeftijdscategorie;

³seroconversiepercentage: percentage proefpersonen die ofwel seronegatief waren vóór de vaccinatie en een beschermende postvaccinatietiter hebben van $\geq 1:40$, of die seropositief waren vóór de vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

⁴seroconversiefactor: verhouding tussen de reciproke HI-titer na vaccinatie en de reciproke HI-titer vóór vaccinatie (op dag 0).

Proefpersonen in D-PAN-H5N1-032 werden gevolgd op het aanhouden van de immuunrespons op de homologe A/Indonesia/05/2005-stam en de heterologe A/Turkey/01/2005-stam na 6 maanden. De seroconversiepercentages op dag 182 bij kinderen van 3 tot < 18 jaar waren als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/Indonesia/05/2005		Immuunrespons op A/Turkey/01/2005	
	schema dag 0/dag 21		schema dag 0/dag 21	
	Dag 182 N ¹ =155		Dag 182 N ¹ =155	
	3 tot < 10 jaar N ² =79	10 tot < 18 jaar N ² =76	3 tot < 10 jaar N ² =79	10 tot < 18 jaar N ² =76
seroconversiepercentage ³	83,5%	73,7%	55,7%	40,8%
seroconversiefactor ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹ATP-cohort op dag 42 voor immunogeniciteit;

²ATP-cohort op dag 42 voor immunogeniciteit voor een specifieke leeftijdscategorie;

³seroconversiepercentage: percentage proefpersonen die ofwel seronegatief waren vóór de vaccinatie en een beschermende postvaccinatietiter hebben van $\geq 1:40$, of die seropositief waren vóór de vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

⁴seroconversiefactor: verhouding tussen de reciproke HI-titer na vaccinatie en de reciproke HI-titer vóór vaccinatie (op dag 0).

Na primaire vaccinatie met twee doses van 0,25 ml met de A/Indonesia/2005 (H5N1)-stam werd één booster dosis D-H5N1 met A/Turkey/2005/HA toegediend in maand 6 aan kinderen van 3 tot < 18 jaar (D-PAN-H5N1-032). Antilichaamimmunogeniciteit na de booster tegen A/Indonesia/05/2005 werd 10 dagen (dag 192) en persistentie van antilichaam 6 maanden (dag 364) na de booster dosis beoordeeld. De seroconversiepercentages en seroconversiefactoren op deze tijdstippen waren als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/Indonesia/05/2005 ¹	
	Dag 192 N ¹ =127	
	3 tot < 10 jaar N ² =68	10 tot < 18 jaar N ² =59
seroconversiepercentage ⁵	100%	100%
seroconversiefactor ⁶	142,6	94,4

	Dag 364 N ³ =151	
	3 tot < 10 jaar N ⁴ =79	10 tot < 18 jaar N ⁴ =72
seroconversiepercentage ⁵	100%	100%
seroconversiefactor ⁶	42,4	30,4

¹ATP-cohort na 6 maanden voor immunogeniciteit;

¹ATP-cohort na 6 maanden voor immunogeniciteit voor een specifieke leeftijdscategorie;

¹ATP-cohort na 12 maanden voor immunogeniciteit;

¹ATP-cohort na 12 maanden voor immunogeniciteit voor een specifieke leeftijdscategorie;

⁵seroconversiepercentage: percentage proefpersonen die ofwel seronegatief waren vóór de vaccinatie en een beschermende postvaccinatietiter hebben van $\geq 1:40$, of die seropositief waren vóór de vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

⁶seroconversiefactor: verhouding tussen de reciproke HI-titer na vaccinatie en de reciproke HI-titer vóór vaccinatie (op dag 0).

Vergelijkbare immunogeniciteitsresultaten voor de primaire vaccinatie werden behaald in een klinisch onderzoek (D-PAN-H5N1-009) dat werd uitgevoerd bij 102 kinderen van 3 tot 5 en 6 tot 9 jaar oud die 2 doses van 0,25 ml Adjupanrix met A/Vietnam/1194/2004 kregen. Daarnaast werd in dit onderzoek persistentie tegen homoloog A/Vietnam/1194/2004 tot 24 maanden na de twee dosis beoordeeld. Het seroprotectiepercentage was 38,3% voor 3- tot 5-jarigen en 22,9% voor 6- tot 9-jarigen in maand 24. Kruisreactieve antilichaamresponsen op de heterologe A/Indonesië/05/2005-stam werden ook gezien en hielden, hoewel ze afnamen, aan tot 24 maanden na de tweede dosis.

Gegevens uit niet-klinisch onderzoek:

Het vermogen om bescherming te verkrijgen tegen homologe en heterologe vaccinstammen is niet-klinisch beoordeeld met gebruik van een challenge-testmodel met fretten.

In elk experiment werden vier groepen van zes fretten intramusculair ingeënt met een vaccin met AS03-adjuvans dat HA uit H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14) bevatte. Doses van 15, 5, 1,7 of 0,6 microgram HA werden getest in het homologe challenge-onderzoek en doses van 15, 7,5, 3,8 of 1,75 microgram HA werden getest in het heterologe challenge-onderzoek. De controlegroepen bevatten fretten die waren ingeënt met alleen het adjuvans of een vaccin zonder adjuvans (15 microgram HA) of met een fosfaatgebufferde zoutoplossing. De fretten werden ingeënt op dag 0 en 21 en kregen op dag 49 als challenge intratracheaal een dodelijke dosis van ofwel H5N1/A/Vietnam/1194/04 of van heteroloog H5N1/A/Indonesië/05/05. Van de dieren die het vaccin met adjuvans hadden gekregen waren respectievelijk 87% en 96% beschermd tegen de dodelijke homologe of heterologe challenge. Ook de besmettelijkheid in de bovenste luchtwegen was lager bij de gevaccineerde dieren dan bij de controlegroepen. Dit kan wijzen op een lager risico op het doorgeven van het virus. In de controlegroep zonder adjuvans en in de controlegroep die adjuvans kreeg, zijn alle dieren drie of vier dagen na het begin van de challenge gestorven of moesten ze worden gedood omdat ze stervende waren.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder ‘uitzonderlijke voorwaarden’.

Dit betekent dat om wetenschappelijke redenen het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale tolerantie, vruchtbaarheid van de vrouw, toxiciteit voor embryo/foetus en na de geboorte (tot aan het einde van de borstvoedingsperiode).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Injectieflacon met suspensie:

polysorbaat 80

octoxynol 10

thiomersal

natriumchloride (NaCl)

dinatriumwaterstoffosfaat (Na_2HPO_4)

kaliumdiwaterstoffosfaat (KH_2PO_4)

kaliumchloride (KCl)

magnesiumchloride (MgCl_2)

water voor injectie

Injectieflacon met emulsie:

natriumchloride (NaCl)

dinatriumwaterstoffosfaat (Na_2HPO_4)

kaliumdiwaterstoffosfaat (KH_2PO_4)

kaliumchloride (KCl)

water voor injectie

Voor adjuvans, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Na menging moet het vaccin binnen 24 uur worden gebruikt. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na menging, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een verpakking met:

- een set van 50 injectieflacons (type I glas) met 2,5 ml suspensie met een stop (butylrubber)

- twee sets van 25 injectieflacons (type I glas) met 2,5 ml emulsie met een stop (butylrubber)

Het volume na menging van 1 injectieflacon suspensie (2,5 ml) met 1 injectieflacon emulsie (2,5 ml) geeft 10 doses van het vaccin (5 ml).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Adjupanrix bestaat uit twee componenten:

Suspensie: multidoseringscontainer die het antigeen bevat.

Emulsie: multidoseringscontainer die het adjuvans bevat.

Vóór toediening dienen beide bestanddelen te worden gemengd.

Instructies voor menging en toediening van het vaccin:

1. Voordat beide bestanddelen worden gemengd, dienen de emulsie (adjuvans) en suspensie (antigeen) op kamertemperatuur te worden gebracht (minstens 15 minuten); iedere injectieflacon dient te worden geschud en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of verandering van het fysiek uiterlijk. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen (waaronder rubberdeeltjes van de dop), meng het vaccin dan niet.
2. Het vaccin wordt gemengd door de gehele inhoud van het injectieflacon met het adjuvans met een 5 ml spuit op te zuigen en toe te voegen aan de injectieflacon met het antigeen. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een 23-G naald. Echter, indien deze naaldgrootte niet beschikbaar is, kan ook een 21-G naald worden gebruikt. De injectieflacon die het adjuvans bevat, moet ondersteboven worden gehouden om ervoor te zorgen dat de gehele inhoud opgezogen kan worden.
3. Na toevoeging van het adjuvans aan het antigeen dient het mengsel goed te worden geschud. Het gemengde vaccin is een wit- tot geelachtige, homogene melkachtige vloeibare emulsie. Als iets anders wordt waargenomen, mag het vaccin niet worden toegediend.
4. Het volume van de Adjupanrix injectieflacon na menging is ten minste 5 ml. Het vaccin moet toegediend worden volgens de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.2).
5. De injectieflacon dient vóór elke toediening goed te worden geschud en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of afwijkingen van het fysieke uiterlijk. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan (waaronder rubberdeeltjes van de dop), dan mag het vaccin niet worden toegediend.
6. Elke 0,5 ml of 0,25 ml of 0,125 ml dosis van het vaccin wordt met een spuit met de juiste schaalverdeling voor injectie opgezogen en intramusculair toegediend. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een naald met een diameter van maximaal 23-G.
7. Na menging het vaccin binnen 24 uur gebruiken. Het gemengde vaccin kan worden bewaard in de koelkast (2 °C tot 8 °C) of bij kamertemperatuur beneden 25 °C. Als het gemengde vaccin wordt bewaard in de koelkast, moet het eerst op kamertemperatuur worden gebracht (minstens 15 minuten) voordat het wordt opgetrokken.

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

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

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

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

EU/1/09/578/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 oktober 2009

Datum van laatste verlenging: 31 juli 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANTVERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

GlaxoSmithKline Biologicals
Branche van de SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstr. 40
01069 Dresden
Duitsland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

Adjupanrix kan uitsluitend op de markt worden gebracht wanneer er een officiële verklaring van de WHO/EU voor een influenza pandemie is, op voorwaarde dat de houder van de vergunning voor Adjupanrix de officieel verklaarde pandemische stam in acht neemt.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

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

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

Buiten de pandemische periode wordt de gebruikelijke periodieke indiening van veiligheidsverslagen (PSUR) gehandhaafd, met een specifieke beoordeling van AESI en mogelijke bijwerkingen gerelateerd aan de adjuvans. Dit dient gegevens te bevatten van lopende onderzoeken, of - indien van toepassing - van feitelijk gebruik, van voorbereidende pandemische stammen en alle veiligheidsinformatie die relevant is voor het adjuvanssysteem.

Om het veiligheidsprofiel van Adjupanrix effectief te monitoren tijdens een officieel afgekondigde H5N1-influenzapandemie stelt GSK Biologicals maandelijkse versimpelde PSUR's op, die vergezeld gaan van een samenvatting van de vaccindistributie, zoals beschreven in de aanbevelingen van het CHMP voor PhV-plannen van pandemische influenzavaccins (EMEA/359381/2009). Hieronder staat hoe veiligheidsverslagen worden opgesteld en ingediend.

Doelen van de versimpelde PSUR

Het doel van de versimpelde PSUR, zoals aangegeven door het CHMP, is onder meer:

- Het op de hoogte brengen van regelgevende instanties van meldingen van bijwerkingen die binnen een vooraf gespecificeerde periode zijn ontvangen en die de grootste gevolgen kunnen hebben voor de risico-/batenverhouding tijdens een pandemie;
- Het signaleren van voorlopige problemen rond de veiligheid en daar prioriteit aan geven voor verdere beoordeling binnen een passend tijdsbestek.

Submissiefrequentie

- De klok start op de eerste maandag na verzending van de eerste partij vaccin.
- Het eerste data-lock point is 28 dagen later.
- Het indienen van het verslag vindt niet later plaats dan op dag 43 (15 dagen na het data-lock point), zoals afgesproken met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) tijdens de H5N1-influenzapandemie, omdat dag 14 na het data-lock point altijd op een zondag valt.
- Tijdens de eerste zes maanden van de pandemie worden maandelijks verslagen ingediend.
- Periodiciteit wordt beoordeeld door GSK Biologicals en de (Co-)Rapporteur met intervallen van 6 maanden.

Opbouw van gesimplificeerde PSUR

Het rapport bevat de hieronder vermelde tabellen van samengestelde gegevens (met gebruik van de opzet uit de aanbevelingen van het CHMP (EMA/359381/2009)) in de hieronder vermelde volgorde:

1. Een overzicht van alle spontane meldingen per land, gestratificeerd naar type rapportage (medisch bevestigd of niet medisch bevestigd) en ernst, gedurende de periode die het rapport beslaat en cumulatief.
2. Een overzicht van alle spontaan gemelde bijwerkingen op SOC, High Level Term (HTL) en Preferred Term (PT), gestratificeerd naar type rapportage (medisch bevestigd of niet medisch bevestigd) en inclusief het aantal fatale meldingen, gedurende de periode die het rapport beslaat en cumulatief.
3. Bijwerkingen met een bijzonder belang gestratificeerd naar type rapportage (medisch bevestigd of niet medisch bevestigd). AESIs worden als volgt gedefinieerd:
 - Neuritis: PT "Neuritis"
 - Convulsie: nauwe gestandaardiseerde MedDRA-groep (SMQ) "Convulsies"
 - Anafylaxe: nauwe SMQ "Anafylactische reactie" en nauwe SMQ "Angio-oedeem"
 - Encefalitis: nauwe SMQ "Niet-infectieuze encefalitis"
 - Vasculitis: nauwe SMQ "Vasculitis"
 - Guillain-Barré syndroom: nauwe SMQ "Gillain-Barré syndroom" (de PT's 'chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie' en 'demyeliniserende polyneuropathie' worden in tabelvorm in de categorie "Demyelinisatie" opgenomen).
 - Demyelinisatie: nauwe SMQ "Demyelinisatie" (aangezien GBS ook in deze SMQ zit inbegrepen, zal er een overlap optreden in het aantal gevallen voor deze beide categorieën)
 - Paralyse van Bell: PT "Paralyse van Bell"

- Narcolepsie: PT “Narcolepsie”, SMQ “Convulsies”, SMQ “Gegeneraliseerde convulsieve insulten na immunisatie”, SMQ “Immuungemedieerde/auto-immuunziekten”
 - Auto-immuunhepatitis: PT “Auto-immuunhepatitis”, SMQ “Immuungemedieerde auto-immuunziekten”
 - Verhoogde concentraties leverenzymen: PT “Leverenzym verhoogd”, SMQ “Onderzoeken, tekenen en symptomen in verband met de lever”
 - Mogelijke immuungemedieerde ziekten: GSKMQ_pIMD
4. Ernstige niet-vermelde bijwerkingen (SOC, HLT, PTs) gestratificeerd naar type rapportage (medisch bevestigd of niet medisch bevestigd) gedurende de periode die het rapport beslaat en cumulatief.
 5. Alle spontaan gemelde bijwerkingen per leeftijdsgroep, per SOC, HLT en PT, gestratificeerd naar type rapportage (medisch bevestigd of niet medisch bevestigd) gedurende de periode die die rapport beslaat en cumulatief. De volgende leeftijdsgroepindeling zal worden gehanteerd: < 2 jaar, 2-8 jaar, ≥ 9 jaar en leeftijd onbekend.
 6. Alle spontaan gemelde bijwerkingen (SOC, HLT, PT) die bij zwangere vrouwen voorkomen, gestratificeerd naar type rapportage (medisch bevestigd of niet medisch bevestigd) gedurende de periode die het rapport beslaat en cumulatief.

De onderstaande principes worden gevolgd bij het samenstellen van de gegevens:

- Tabel 1 van de PSUR wordt gebaseerd op het aantal meldingen, terwijl alle andere tabellen worden gebaseerd op het aantal reacties (gepresenteerd op PT niveau, gesorteerd naar SOC en HLT).
- Alle tabellen worden gebaseerd op generieke en niet product-specifieke gegevens, gebaseerd op de aanname dat de productnaam niet gegeven wordt in een aanzienlijk aantal gevallen. Product-specifieke gegevens worden tijdens de signaalbeoordeling geëvalueerd.
- "Cumulatief" betekent alle bijwerkingen sinds het gebruik van het vaccin.
- Alle niet-medisch bevestigde gebeurtenissen zijn die gebeurtenissen, die in de wereldwijde klinische veiligheidsdatabase van GSK (ARGUS) zijn ingevoerd tot aan het data-lock point. De gebeurtenissen die nog niet zijn ingevoerd, worden in de volgende PSUR's opgenomen.
- “Ernstig” verwijst naar de ernst aan de hand van regelgevende criteria op basis van resultaten; deze definitie wordt in alle tabellen gebruikt.
- CIOMS I-formulieren voor fatale gevallen en meldingen van GBS worden in bijlagen toegevoegd.

Er wordt een korte samenvatting aangeleverd met het totale aantal nieuwe meldingen van bijwerkingen sinds de laatste versimpelde PSUR en gevalideerde signalen en aandachtsgebieden in het bijzonder worden belicht, signaalbeoordeling krijgt voorrang (indien er meerdere signalen optreden) en het betreffende tijdsplan voor indiening van een volledig signaal evaluatierapport wordt verschaft.

Signalen die optreden bij zwangere vrouwen worden samengevat in een tabel met de volgende gegevenselementen: gestatieleeftijd op het moment van vaccinatie, gestatieleeftijd op het moment van het optreden van de bijwerking, de bijwerking zelf en het resultaat.

Vaccindistributierapport

Om de veiligheidsgegevens in context te kunnen plaatsen, wordt een samenvatting van vaccindistributie geïncorporeerd en worden details over het aantal gedistribueerde vaccins opgenomen in

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

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

• Risk Management Plan (RMP)

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

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

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

Beschrijving	Uiterste datum
Tijdens de pandemie zal de vergunninghouder klinische veiligheids- en effectiviteitsgegevens over het pandemisch vaccin verzamelen en de informatie indienen bij het CHMP voor evaluatie.	Afhankelijk van en na implementatie van het vaccin wanneer de eerste pandemie plaatsvindt.
Tijdens de pandemie zal de vergunninghouder een prospectief cohortonderzoek uitvoeren zoals in het Farmacovigilantieplan is opgenomen.	Afhankelijk van en na implementatie van het vaccin wanneer de eerste pandemie plaatsvindt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

VERPAKKING MET 1 SET VAN 50 INJECTIEFLACONS MET SUSPENSIE EN 2 SETS VAN 25 INJECTIEFLACONS MET EMULSIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adjupanrix, suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie.
Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na menging bevat 1 dosis (0,5 ml):

Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen bevat equivalent aan:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1)-achtige stam gebruikt (NIBRG-14) 3,75 microgram*

AS03-adjuvans bestaat uit squaleen, DL- α -tocoferol en polysorbaat 80

* hemagglutinine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

polysorbaat 80
octoxynol 10
thiomersal
natriumchloride (NaCl)
dinatriumwaterstoffosfaat (Na_2HPO_4)
kaliumdiwaterstoffosfaat (KH_2PO_4)
kaliumchloride (KCl)
magnesiumchloride (MgCl_2)
water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie

50 injectieflacons: suspensie (antigen)

50 injectieflacons: emulsie (adjuvans)

Het volume na menging van 1 injectieflacon met suspensie (2,5 ml) met 1 injectieflacon met emulsie (2,5 ml) geeft tot **10 doses** van 0,5 ml vaccin.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Schudden vóór gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Suspensie en emulsie dienen voor toediening gemengd te worden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

Verwijderen overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/09/578/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

SET VAN 50 INJECTIEFLACONS MET SUSPENSIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Suspensie voor emulsie voor injectie voor Adjupanrix

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen* bevat equivalent aan 3,75 microgram hemagglutinine/dosering

* Antigeen: A/VietNam/1194/2004 (H5N1)-achtige stam gebruikt (NIBRG-14)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

polysorbaat 80

octoxynol 10

thiomersal

natriumchloride

dinatriumwaterstoffosfaat

kaliumdiwaterstoffosfaat

kaliumchloride

magnesiumchloride

water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Antigeensuspensie voor injectie

50 injectieflacons: suspensie

2,5 ml per injectieflacon

Na menging met adjuvansemulsie: **10 doseringen** van 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.

Schudden vóór gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Suspensie uitsluitend te mengen met adjuvansemulsie vóór toediening.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

GSK Biologicals, Rixensart, België

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

EU/1/09/578/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
SET VAN 25 INJECTIEFLACONS MET EMULSIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Suspensie voor emulsie voor injectie voor Adjupanrix

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Inhoud: AS03-adjuvans bestaat uit squaleen (10,69 milligram), DL- α -tocoferol (11,86 milligram) en polysorbaat 80 (4,86 milligram)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
natriumchloride
dinatriumwaterstoffosfaat
kaliumdiwaterstoffosfaat
kaliumchloride
water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Adjuvane emulsie voor injectie
25 injectieflacons: emulsie
2,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Schudden vóór gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Emulsie uitsluitend te mengen met antigeensuspensie vóór toediening.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

GSK Biologicals, Rixensart, België

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

EU/1/09/578/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET SUSPENSIE

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

Antigeensuspensie voor
Adjupanrix
A/VietNam/1194/2004 (H5N1)-achtige stam gebruikt (NIBRG-14)
I.M.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik mengen met adjuvansemulsie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na menging: binnen 24 uur gebruiken en niet bewaren boven 25°C
Datum en tijdstip van menging:

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 ml
Na menging met de adjuvansemulsie: 10 doseringen van 0,5 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren
Beschermen tegen licht.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET EMULSIE

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

Adjuvansemulsie voor
Adjupanrix
I.M.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik mengen met antigeensuspensie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren
Beschermen tegen licht.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Adjupanrix, suspensie en emulsie voor injectie Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit vaccin niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter:

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

1. Wat is Adjupanrix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Adjupanrix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Adjupanrix is een vaccin voor gebruik om griep (influenza) te voorkomen tijdens een officieel afgekondigde pandemische situatie.

Pandemische griep is een soort influenza die zich met tussenpozen variërend van minder dan 10 jaar tot vele decennia kan voordoen. Het verspreidt zich snel over de wereld. De symptomen van pandemische griep zijn vergelijkbaar met die van gewone griep maar kunnen ernstiger zijn.

Hoe werkt Adjupanrix?

Wanneer het vaccin aan iemand wordt gegeven, zal de natuurlijke afweer van het lichaam (het immuunsysteem) zelf een bescherming (antilichamen) produceren tegen de ziekte. Geen van de bestanddelen in het vaccin kan griep veroorzaken.

Zoals met alle vaccins het geval is, zal Adjupanrix niet iedereen die is gevaccineerd volledig beschermen.

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

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U heeft vroeger een plotselinge, levensbedreigende allergische reactie gehad op een van de stoffen in dit vaccin (deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6) of op elke andere stof die in zeer kleine hoeveelheden in het vaccin kan voorkomen zoals: ei en kippeneiwit, ovalbumine, formaldehyde, gentamicinesulfaat (een antibioticum) of natriumdeoxycholaat.
 - Tekenen van een allergische reactie kunnen jeukende huiduitslag, kortademigheid en opzwellen van het gezicht of de tong omvatten
 - Echter, in een pandemische situatie is het mogelijk dat u toch gevaccineerd wordt. Dit mag alleen als er direct medische behandeling in de buurt is in het geval u een allergische reactie krijgt

Gebruik Adjupanrix niet indien het bovenstaande op u van toepassing is.

Indien u twijfelt, raadpleeg eerst uw arts of verpleegkundige voordat u dit vaccin gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend:

- als u vroeger een andere dan een plotselinge en levensbedreigende, allergische reactie heeft gehad op een van de bestanddelen van Adjupanrix, op thiomersal, ei en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, gentamicinesulfaat (een antibioticum) of voor natriumdeoxycholaat
- als u een ernstige infectie met hoge koorts heeft (meer dan 38°C). Als dit bij u het geval is, zal de vaccinatie gewoonlijk worden uitgesteld totdat u zich beter voelt. Een lichte infectie, zoals een verkoudheid, zou geen probleem mogen zijn. Uw arts zal u adviseren of u nog met Adjupanrix gevaccineerd zou kunnen worden
- als u problemen heeft met uw immuunsysteem, aangezien uw respons op het vaccin dan gering kan zijn
- als u een bloedonderzoek krijgt om een infectie met bepaalde virussen te onderzoeken. De eerste paar weken na vaccinatie met Adjupanrix kunnen de resultaten van deze testen verstoord zijn. Vertel de arts die deze testen aanvraagt dat u onlangs Adjupanrix heeft gekregen
- als u een bloedingsziekte heeft of snel blauwe plekken krijgt

Flauwvallen kan voorkomen na of zelfs voor toediening van een injectie met een naald. Wanneer u bij een eerdere injectie bent flauwgevallen, vertel dit dan aan uw arts of verpleegkundige.

Wanneer één van bovenstaande gevallen op u van toepassing is (of als u hierover niet zeker bent), vertel dit aan uw arts of verpleegkundige voordat u Adjupanrix krijgt toegediend. Dit is belangrijk omdat vaccinatie dan mogelijk niet wordt aanbevolen of uitgesteld moet worden.

Kinderen < 6 jaar

Als uw kind het vaccin krijgt, moet u zich ervan bewust zijn dat de bijwerkingen intenser kunnen zijn na de 2^e toediening, vooral koorts (lichaamstemperatuur hoger dan 38°C). Daarom wordt aangeraden na iedere toediening de lichaamstemperatuur in de gaten te houden, en maatregelen te nemen om deze te verlagen (door het geven van paracetamol of andere geneesmiddelen die de koorts kunnen verlagen).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?

Gebruikt u naast Adjupanrix nog andere geneesmiddelen of vaccins, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen of vaccins gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Vertel uw arts of verpleegkundige in het bijzonder als u behandelingen krijgt (zoals behandeling met corticosteroiden of chemotherapie voor de behandeling van kanker) die invloed op uw afweersysteem hebben. Adjupanrix kan nog steeds worden toegediend, maar uw respons op het vaccin kan gering zijn.

Adjupanrix is niet bedoeld om tegelijkertijd met sommige andere vaccins toe te dienen. Als dit echter nodig is, zal het andere vaccin in uw andere arm worden ingespoten. Eventuele bijwerkingen die optreden kunnen dan ernstiger zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit vaccin krijgt toegediend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Een aantal bijwerkingen vermeld in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen" kan van invloed zijn op uw rijvaardigheid en het bedienen van gereedschappen en machines. Het is het beste om te zien welke invloed Adjupanrix op u heeft, voordat u deze activiteiten uitvoert.

Adjupanrix bevat thiomersal

Adjupanrix bevat thiomersal als een conserveringsmiddel en het is mogelijk dat u een allergische reactie krijgt. Vertel het uw arts indien u weet dat u ergens allergisch voor bent.

Adjupanrix bevat natrium en kalium

Adjupanrix bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) en minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis. Het is dus nagenoeg natrium- en kaliumvrij.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Volwassenen van 18 jaar en ouder

- vanaf 18 jaar of ouder: u zult twee doses Adjupanrix (van elk 0,5 ml) krijgen. De tweede dosis dient met een interval van ten minste drie weken tot maximaal 12 maanden na de eerste dosis te worden toegediend.
- vanaf 80 jaar of ouder: het kan zijn dat u twee dubbele injecties krijgt van Adjupanrix. De eerste twee injecties worden gegeven op een bepaalde datum en de andere twee injecties worden bij voorkeur drie weken daarna gegeven.

Kinderen van 6 maanden tot < 36 maanden oud

Uw kind krijgt twee doses Adjupanrix (van elk 0,125 ml, dit is een kwart van de volwassen dosis per injectie). De tweede dosis wordt bij voorkeur ten minste drie weken na de eerste dosis toegediend.

Kinderen en jongeren van 36 maanden tot < 18 jaar oud

Uw kind krijgt twee doses Adjupanrix (van elk 0,25 ml, dit is de helft van de volwassen dosis per injectie). De tweede dosis wordt bij voorkeur ten minste drie weken na de eerste dosis toegediend.

Uw arts of verpleegkundige zal u Adjupanrix toedienen.

- Zij zullen Adjupanrix toedienen als een injectie in een spier
- Dit zal gewoonlijk in de bovenarm zijn.
- De dubbele injecties worden gegeven in de twee verschillende armen.

Heeft u nog andere vragen over dit vaccin? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen optreden met dit geneesmiddel:

Allergische reacties

Een allergische (overgevoeligheds)reactie met als gevolg dat u een gevaarlijk lage bloeddruk krijgt. Als dit niet behandeld wordt, kan dit resulteren in shock. Artsen zijn hiermee bekend en hebben in voorkomende gevallen een spoedbehandeling beschikbaar.

Andere bijwerkingen:

Bijwerkingen die zijn opgetreden bij volwassenen van > 18 jaar oud

Zeer vaak: kan optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen

- Hoofdpijn
- Zich moe voelen
- Pijn, roodheid, zwelling of verharding waar de injectie werd gegeven
- Koorts
- Pijn in de spieren of gewrichten

Vaak: kan optreden bij minder dan 1 op de 10 mensen

- Warm gevoel, jeuk of blauwe plek waar de injectie was gegeven
- Meer zweten, rillingen, griepachtige verschijnselen
- Gezwollen klieren in uw hals, oksels of liesstreek

Soms: kan optreden bij minder dan 1 op de 100 mensen

- Tinteling of gevoelloosheid in de handen of voeten
- Slaperigheid
- Zich duizelig voelen
- Diarree, braken, buikpijn, misselijkheid
- Jeuk, huiduitslag
- Zich algemeen niet goed voelen
- Slapeloosheid

Bijwerkingen die zijn opgetreden bij kinderen van 6 tot 36 maanden oud

Zeer vaak: deze kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin

- Klachten van de maag en darmen (zoals diarree en braken)
- Verminderde eetlust
- Slaperigheid
- Pijn op de injectieplaats
- Koorts
- Prikkelbaarheid/humeurigheid

Vaak: deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin

- Roodheid en zwelling op de injectieplaats

Soms: deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin

- (Harde) knobbel, korst, blauwe plek en eczeem op de injectieplaats
- Zwelling van het gezicht
- Huiduitslag, waaronder rode vlekken
- Galbulten

Bijwerkingen die zijn opgetreden bij kinderen van 3 tot 6 jaar oud

Zeer vaak: deze kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin

- Verlies van eetlust
- Slaperigheid
- Pijn op de injectieplaats
- Prikkelbaarheid/humeurigheid

Vaak: deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin

- Klachten van de maag en darmen (zoals misselijkheid, diarree, braken en buikpijn)

- Koorts
- Roodheid en zwelling op de injectieplaats

Soms: deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin

- Hoofdpijn
- Huiduitslag
- Pijn in de spieren
- Moe gevoel
- Koude rillingen
- Blauwe plek en jeuk op de injectieplaats

Bijwerkingen die zijn opgetreden bij kinderen van 6 tot 18 jaar oud

Zeer vaak: deze kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin

- Hoofdpijn
- Pijn in de spieren
- Pijn in de gewrichten
- Pijn op de injectieplaats
- Moe gevoel

Vaak: deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin

- Klachten van de maag en darmen (zoals misselijkheid, diarree, braken en buikpijn)
- Veel zweten
- Koorts
- Roodheid en zwelling op de injectieplaats
- Koude rillingen

Soms: deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin

- Verminderde eetlust
- Prikkelbaarheid/humeurigheid
- Slaperigheid
- Sufheid
- Duizelig gevoel
- Flauwvallen
- Trillen
- Huiduitslag
- Huidzweer
- Stijfheid van de skeletspieren
- Jeuk op de injectieplaats
- Pijn in de oksel

Bij kinderen tussen de 3 en 9 jaar oud werden ook de volgende bijwerkingen gezien: blauwe plekken, rillingen en meer zweten.

De bijwerkingen zoals hieronder vermeld, traden op bij vaccins die H1N1 AS03 bevatten. Deze bijwerkingen kunnen ook optreden bij Adjuvanrix. Als een van de bijwerkingen hieronder plaatsvindt, neem dan direct contact op met uw arts of verpleegkundige.

- Allergische (overgevoeligheids)reacties met als gevolg dat u een gevaarlijk lage bloeddruk krijgt. Als dit niet behandeld wordt, kan dit resulteren in shock. Artsen zijn hiermee bekend en hebben in voorkomende gevallen een spoedbehandeling beschikbaar.
- Stuiptrekkingen
- Generaliseerde huidreacties waaronder galbulten (urticaria)

De bijwerkingen zoals hieronder vermeld, traden op in de dagen of weken na vaccinatie met vaccins die ieder jaar worden gegeven ter preventie van de griep. Deze bijwerkingen kunnen ook optreden bij het gebruik van Adjupanrix. Als een van de bijwerkingen die hieronder staan vermeld optreedt, raadpleeg dan direct uw arts of verpleegkundige.

Zeer zelden: kan optreden bij minder dan 1 op de 10.000 mensen

- zenuwstelselafwijkingen, zoals een ontsteking van het centrale zenuwstelsel (encefalomyelitis), ontsteking van zenuwen (neuritis) en een vorm van verlamming beter bekend als het syndroom van Guillain-Barré
- bloedvatontstekingen (vasculitis). Dit kan huiduitslag, gewrichtspijn en nierproblemen veroorzaken

Zelden: kan optreden bij minder dan 1 op de 1.000 mensen

- ernstige stekende of bonzende pijn langs een of meer zenuwen
- laag aantal bloedplaatjes. Dit kan leiden tot bloeding of blauwe plekken

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u Adjupanrix

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voordat het vaccin wordt gemengd:

Gebruik de suspensie en de emulsie niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Nadat het vaccin is gemengd:

Na menging het vaccin binnen 24 uur gebruiken en het niet bewaren boven 25 °C.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

• **De werkzame stof in dit middel is:**

Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen* bevat equivalent aan:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-achtigestam gebruikt (NIBRG-14) 3,75 microgram** per 0,5 ml dosis

- * gekweekt in eieren
- ** uitgedrukt in microgram hemagglutinine

Dit vaccin voldoet aan de aanbevelingen van de WHO en het EU-besluit voor een pandemie.

- **Adjuvans:**
Het vaccin bevat een "adjuvans" (AS03). Dit adjuvans bevat squaleen (10,69 milligram), DL- α -tocopherol (11,86 milligram) en polysorbaat 80 (4,86 milligram). Adjuvantia worden gebruikt om de reactie van het lichaam op het vaccin te verbeteren.
- **Andere stoffen:**
De andere stoffen in dit middel zijn: polysorbaat 80, octoxynol 10, thiomersal, natriumchloride, dinatriumwaterstoffosfaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, kaliumchloride, magnesiumchloride, water voor injecties.

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

De suspensie is een kleurloze, licht iriserende vloeistof.

De emulsie is een wit- tot geelachtige, homogene melkachtige vloeistof.

Voor toediening van het vaccin dienen beide bestanddelen te worden gemengd. Het gemengde vaccin is een wit- tot geelachtige, homogene melkachtige vloeibare emulsie.

Een verpakking Adjupanrix bevat:

- een set met 50 injectieflacons met 2,5 ml suspensie (antigeen)
- twee sets met 25 injectieflacons met 2,5 ml emulsie (adjuvans)

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit vaccin contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

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 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege wetenschappelijke redenen.

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

Andere informatiebronnen

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

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

Adjupanrix bestaat uit twee delen:

Suspensie: multidoseringscontainer die het antigeen bevat.

Emulsie: multidoseringscontainer die het adjuvans bevat.

Vóór toediening dienen beide bestanddelen te worden gemengd.

Instructies voor menging en toediening van het vaccin:

1. Voordat beide bestanddelen worden gemengd, dienen de emulsie (adjuvans) en suspensie (antigeen) op kamertemperatuur te worden gebracht (minstens 15 minuten); iedere injectieflacon dient te worden geschud en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of verandering van het fysieke uiterlijk. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen (waaronder rubberdeeltjes van de dop), meng het vaccin dan niet.
2. Het vaccin wordt gemengd door de gehele inhoud van de injectieflacon met het adjuvans met een 5 ml spuit op te zuigen en toe te voegen aan de injectieflacon met het antigeen. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een 23-G naald. Echter, indien deze naaldgrootte niet beschikbaar is, kan ook een 21-G naald worden gebruikt. De injectieflacon die het adjuvans bevat, moet ondersteboven worden gehouden om ervoor te zorgen dat de gehele inhoud opgezogen kan worden.
3. Na toevoeging van het adjuvans aan het antigeen dient het mengsel goed te worden geschud. Het gemengde vaccin is een wit- tot geelachtige, homogene melkachtige vloeibare emulsie. Als iets anders wordt waargenomen, mag het vaccin niet worden toegediend.
4. Het volume van de Adjupanrix injectieflacon na menging is tenminste 5 ml. Het vaccin moet toegediend worden volgens de aanbevolen dosering (zie rubriek 3).
5. De injectieflacon dient vóór elke toediening goed te worden geschud en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht een van deze waarnemingen worden gedaan (waaronder rubberdeeltjes van de dop), dan mag het vaccin niet worden toegediend.
6. Elke 0,5 ml of 0,25 ml of 0,125 ml dosis van het vaccin wordt met een spuit met de juiste schaalverdeling voor injectie opgetrokken en intramusculair toegediend. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een naald met een diameter van maximaal 23-G.
7. Na menging het vaccin binnen 24 uur gebruiken. Het gemengde vaccin kan worden bewaard in de koelkast (2 °C tot 8 °C) of bij kamertemperatuur beneden 25 °C. Als het gemengde vaccin wordt bewaard in de koelkast, moet het eerst op kamertemperatuur worden gebracht (minstens 15 minuten) voordat het wordt opgetrokken.

Het vaccin mag niet intravasculair worden toegediend.

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