

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prepandrix suspensie en emulsie voor injectie  
Prepandemisch 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/Indonesië/05/2005 (H5N1)-achtige stam gebruikt (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgram\*\*

\* gekweekt in eieren

\*\* hemagglutinine

AS03-adjuvans bestaat uit squalen (10,69 milligram), DL- $\alpha$ -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.

### Hulpstof met bekend effect

Het vaccin bevat 5 microgram thiomersal (zie rubriek 4.4)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.4

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie en emulsie voor injectie.

De suspensie is een kleurloze, licht iriserende vloeistof.

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Actieve immunisatie tegen H5N1-subtype van het influenza A-virus.

Deze indicatie is gebaseerd op gegevens over immunogeniciteit van gezonde proefpersonen van 18 jaar en ouder na toediening van twee doses van het vaccin bereid uit H5N1 subtype stammen (zie rubriek 5.1).

Prepandrix dient te worden gebruikt conform de officiële richtlijnen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Volwassenen van 18 jaar en ouder:

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.

### *Speciale patiënten:*

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

Een volledig vaccinatieschema met Prepandrix bestaat uit twee doses. Echter, in het geval van een officieel afgekondigde influenzapandemie, kunnen personen die eerder gevaccineerd waren met één of twee doses Prepandrix, die HA-antigeen bevat afgeleid van een andere clade van hetzelfde influenzasubtype als de pandemische influenzastam, mogelijk een enkele dosis Adjupanrix (pandemisch vaccin) toegediend krijgen in plaats van twee doses die normaalgesproken nodig zijn voor niet eerder gevaccineerde personen.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Prepandrix bij kinderen jonger dan 3 jaar en kinderen en adolescenten in de leeftijd van van 10 tot en met 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er zijn zeer beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens beschikbaar over de toediening van een vaccin met AS03-adjuvans dat 3,75 µg HA bevat afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) en over de toediening van een halve dosis van het vaccin (dit is 1,875 µg HA en de halve hoeveelheid AS03-adjuvans) op dagen 0 en 21 bij kinderen van 3 tot 9 jaar. Zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1.

### Wijze van toediening

Vaccinatie dient te worden uitgevoerd via intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier of het anterolaterale dijbeen (afhankelijk van de spiermassa).

Indien een dubbele dosis wordt gegeven, dienen de injecties in twee verschillende ledematen te worden gegeven.

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. Zie rubrieken 4.4, 4.8 en 6.1.

Vaccinatie dient te worden uitgesteld bij personen met ernstige met koorts gepaard gaande ziekte of een acute infectie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dit vaccin aan personen met een bekende overgevoeligheid (anders 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).

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.

Prepandrix moet onder geen beding intravasculair worden toegediend.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van Prepandrix 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.

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 immunologische respons wordt opgewekt (zie rubriek 5.1).

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.

Epidemiologische studies met een ander AS03-adjuvans bevattend vaccin (Pandemrix H1N1, ook geproduceerd in dezelfde faciliteit als Prepandrix) 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.

Er is op dit moment geen bewijs dat indiceert dat Prepandrix met een risico op narcolepsie geassocieerd is.

#### Pediatrische patiënten

Klinische gegevens, verkregen bij kinderen jonger dan 6 jaar die 2 doses van een voorbereidend pandemisch of zoönotisch 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<sup>e</sup> 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).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de gelijktijdige toediening van Prepandrix 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 kunnen vals-positieve uitslagen worden waargenomen bij serologische testen waarbij gebruik wordt gemaakt van de ELISA-methode voor de detectie van antistoffen tegen humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1), hepatitis C-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 Prepandrix 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 A/Vietnam/1194/2004-bevattend Prepandrix, 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 Prepandrix tijdens de zwangerschap kan worden overwogen als dit noodzakelijk geacht wordt en wanneer rekening wordt gehouden met de officiële richtlijnen.

### Borstvoeding

Prepandrix 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 om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De incidentie van bijwerkingen is geëvalueerd bij circa 5.000 proefpersonen vanaf 18 jaar die Prepandrix hadden gekregen met de formulering die ten minste 3,75 microgram HA bevat van de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) stam.

Bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot en met 60 jaar waren de meest gerapporteerde bijwerkingen na vaccinatie injectiepijn (76,6%), pijnlijke spieren (46,8%), vermoeidheid (43,6%), hoofdpijn (25,3%) en gewrichtspijn (13,5%).

Bij personen ouder dan 60 jaar was de meest gerapporteerde bijwerking na vaccinatie injectiepijn (32,6%).

In klinische onderzoeken waarbij proefpersonen (N=201) Prepandrix met 3,75 µg HA/AS03 van de A/Indonesië/05/2005 (H5N1) stam kregen, was de incidentie van bijwerkingen over het algemeen vergelijkbaar met onderstaande mogelijke bijwerkingen.

### 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 ( $< 1/10.000$ )

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: lymfadenopathie

### Psychische stoornissen

Soms: insomnie

### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Soms: paresthesie, somnolentie, duizeligheid

### Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: gastro-intestinale symptomen (zoals diarree, braken, abdominale pijn, nausea)

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: ecchymose op de injectieplaats, toegenomen zweten

Soms: pruritus, rash

### Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Zeer vaak: artralgie, myalgie

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: induratie, zwelling, pijn en roodheid op de injectieplaats, koorts, vermoeidheid

Vaak: rillingen, influenza-achtige ziekte, injectieplaatsreacties (zoals warm gevoel, pruritus)

Soms: malaise

Er zijn geen gegevens uit postmarketing surveillance na toediening van Prepandrix beschikbaar.

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

Koortsstuipten

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Angio-oedeem, gegeneraliseerde huidreacties, urticaria

Bovendien zijn via postmarketing surveillance van inter pandemische, trivalente vaccins de volgende bijwerkingen gemeld:

### Zelden:

Neuralgie, voorbijgaande trombocytopenie

Zeer zelden:

Vasculitis met voorbijgaande betrokkenheid van de nieren

Neurologische afwijkingen, zoals encefalomyelitis, neuritis en Guillain Barré syndroom

Pediatrische patiënten

In een klinisch onderzoek (D-H5N1-009) werd de reactogeniciteit bij kinderen van 3 tot en met 5 jaar oud en van 6 tot en met 9 jaar oud beoordeeld die of twee volwassen (te weten 0,5 ml) doses of twee halve volwassen (te weten 0,25 ml) doses kregen (met 21 dagen tussen beide doses) van een voorbereidend pandemisch influenzavaccin (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 geproduceerd in Dresden, Duitsland).

Er werd een verschil in frequentie van lokale en gegeneraliseerde bijwerkingen waargenomen tussen de halve volwassen en de volwassen doses na elke dosering. De toediening van een tweede halve volwassen dosis of een volwassen dosis versterkte de reactogeniciteit niet, behalve in de percentages van de algemene symptomen die hoger waren na de tweede dosis, vooral de koortspersentages bij kinderen jonger dan 6 jaar. De frequentie per dosis van de bijwerkingen was als volgt:

| Bijwerkingen                                | 3-5 jaar    |                 | 6-9 jaar    |                 |
|---|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
|   | Halve dosis | Volledige dosis | Halve dosis | Volledige dosis |
| Induratie                                   | 9,9%        | 18,6%           | 12,0%       | 12,2%           |
| Pijn  | 48,5%       | 62,9%           | 68,0%       | 73,5%           |
| Roodheid                                    | 10,9%       | 19,6%           | 13,0%       | 6,1%            |
| Zwelling                                    | 11,9%       | 24,7%           | 14,0%       | 20,4%           |
| Koorts (>38°C)                              | 4,0%        | 11,3%           | 2,0%        | 17,3%           |
| Koorts (>39°C)<br>- frequentie per<br>dosis | 2,0%        | 5,2%            | 0%          | 7,1%            |
| - frequentie per<br>persoon                 | 3,9%        | 10,2%           | 0%          | 14,3%           |
| Zich suf voelen                             | 7,9%        | 13,4%           | NA          | NA              |
| Geïrriteerdheid                             | 7,9%        | 18,6%           | NA          | NA              |
| Verlies van eetlust                         | 6,9%        | 16,5%           | NA          | NA              |
| Rillingen                                   | 1,0%        | 12,4%           | 4,0%        | 14,3%           |

NA=niet beschikbaar

In andere klinische studies waar kinderen van 6 maanden tot 17 jaar Prepandrix kregen, nam de frequentie van sommige bijwerkingen na de 2<sup>e</sup> toediening toe (inclusief pijn op de injectieplaats, roodheid en koorts) bij kinderen jonger dan 6 jaar.

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

#### **Immuunrespons op A/Indonesië/05/2005 (H5N1)**

In een klinisch onderzoek (Q-Pan-H5N1-001) waarbij twee doses AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg 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 antihemagglutinine (anti-HA) antilichaamrespons als volgt:

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

<sup>1</sup>seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutininatie-inhibitie (HI)-titer  $\geq 1:40$

<sup>2</sup>seroconversiepercentage: 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

<sup>3</sup>seroconversiefactor: 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 ontvingen 49 proefpersonen van 18-60 jaar oud twee doses AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Indonesië/05/2005 op dag 0 en 21. Op dag 42 was het anti-HA antilichaam seroconversiepercentage 98%, alle proefpersonen bereikten seroprotectie en de seroconversiefactor was 88,6. Tevens hadden alle proefpersonen een neutraliserende antilichaamtiter van ten minste 1:80.

#### **Toediening van een vaccin met een AS03-adjuvans dat 3,75 µg HA bevat afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)**

#### Pediatrische patiënten

In een klinisch onderzoek (D-Pan-H5N1-009), kregen kinderen van 3 tot 5 jaar oud en van 6 tot 9 jaar oud twee doseringen van ofwel een volledige (0,5 ml) of een halve (0,25 ml) dosis van een vaccin met een AS03-adjuvans dat 3,75 µg HA bevat afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) op dagen 0 en 21. Op dag 42 waren de anti-HA antilichaamresponsen als volgt:

| anti-HA antilichaam                  | Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004 |                         |                     |                         |
|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
|                                      | 3 tot 5 jaar                         |                         | 6 tot 9 jaar        |                         |
|                                      | Halve dosis<br>N=49                  | Volledige dosis<br>N=44 | Halve dosis<br>N=43 | Volledige dosis<br>N=43 |
| Seroprotectiepercentage <sup>1</sup> | 95,9%                                | 100%                    | 100%                | 100%                    |
| Seroconversiepercentage <sup>2</sup> | 95,9%                                | 100%                    | 100%                | 100%                    |
| Seroconversiefactor <sup>3</sup>     | 78,5                                 | 191,3                   | 108,1               | 176,7                   |

<sup>1</sup>seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI)-titer  $\geq 1:40$

<sup>2</sup>seroconversiepercentage: 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

<sup>3</sup>seroconversiefactor: verhouding tussen geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en GMT vóór vaccinatie

De klinische relevantie van de hemagglutinatie-inhibitie (HI) titer  $\geq 1:40$  bij kinderen is onbekend.

Proefpersonen uit studie D-Pan-H5N1-009 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 |                           |                          |                           |                          |                           |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                      | 3-5 jaar                             |                           |                          |                           |                          |                           |
|                                      | 6 maanden na vaccinatie              |                           | 12 maanden na vaccinatie |                           | 24 maanden na vaccinatie |                           |
|                                      | Halve dosis<br>(N=50)                | Volledige dosis<br>(N=29) | Halve dosis<br>(N=47)    | Volledige dosis<br>(N=27) | Halve dosis<br>(N=27)    | Volledige dosis<br>(N=26) |
| Seroprotectiepercentage <sup>1</sup> | 56,0%                                | 82,8%                     | 38,3%                    | 48,1%                     | 38,3%                    | 73,1%                     |

<sup>1</sup>seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI)-titer  $\geq 1:40$

| anti-HA antilichaam                  | Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004 |                           |                          |                           |                          |                           |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                      | 6-9 jaar                             |                           |                          |                           |                          |                           |
|                                      | 6 maanden na vaccinatie              |                           | 12 maanden na vaccinatie |                           | 24 maanden na vaccinatie |                           |
|                                      | Halve dosis<br>(N=44)                | Volledige dosis<br>(N=41) | Halve dosis<br>(N=37)    | Volledige dosis<br>(N=35) | Halve dosis<br>(N=37)    | Volledige dosis<br>(N=34) |
| Seroprotectiepercentage <sup>1</sup> | 63,6%                                | 78,0%                     | 24,3%                    | 62,9%                     | 24,3%                    | 67,6%                     |

<sup>1</sup>seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI)-titer  $\geq 1:40$

Op dag 42 en na 6, 12 en 24 maanden waren de neutraliserende antilichaamresponsen als volgt:

| Serumneutraliserend antilichaam      | Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004 |                         |                         |                          |                          |
|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                      | 3-5 jaar                             |                         |                         |                          |                          |
|                                      | 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis     |                         | 6 maanden na vaccinatie | 12 maanden na vaccinatie | 24 maanden na vaccinatie |
|                                      | Halve dosis<br>N=47                  | Volledige dosis<br>N=42 | Halve dosis<br>N=49     | Halve dosis<br>N=47      | Halve dosis<br>N=47      |
| GMT <sup>1</sup>                     | 1.044,4                              | 4.578,3                 | 781,2                   | 238,9                    | 302,5                    |
| Seroconversiepercentage <sup>2</sup> | 95,6%                                | 97,4%                   | 87,2%                   | 82,2%                    | 80%                      |
| ≥1:80 <sup>3</sup>                   | 100%                                 | 100%                    | 100%                    | 93,6%                    | 95,7%                    |

<sup>1</sup> Geometric Mean Titre

<sup>2</sup> viervoudige toename in serumneutraliserende antilichaamtiter

<sup>3</sup> % personen dat een serumneutraliserende antilichaamtiter van ten minste 1:80 bereikt

| Serumneutraliserend antilichaam      | Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004 |                         |                         |                          |                          |
|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                      | 6-9 jaar                             |                         |                         |                          |                          |
|                                      | 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis     |                         | 6 maanden na vaccinatie | 12 maanden na vaccinatie | 24 maanden na vaccinatie |
|                                      | Halve dosis<br>N=42                  | Volledige dosis<br>N=42 | Halve dosis<br>N=40     | Halve dosis<br>N=36      | Halve dosis<br>N=38      |
| GMT <sup>1</sup>                     | 1.155,1                              | 3.032,5                 | 756,1                   | 179,4                    | 234,5                    |
| Seroconversiepercentage <sup>2</sup> | 100%                                 | 100%                    | 95,0%                   | 67,6%                    | 63,9%                    |
| ≥1:80 <sup>3</sup>                   | 100%                                 | 100%                    | 100%                    | 86,1%                    | 97,4%                    |

<sup>1</sup> Geometric Mean Titre

<sup>2</sup> viervoudige toename in serumneutraliserende antilichaamtiter

<sup>3</sup> % personen dat een serumneutraliserende antilichaamtiter van ten minste 1:80 bereikt

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Prepandrix in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met een influenzainfectie veroorzaakt door een influenzastam uit het vaccin of gerelateerd aan een stam uit het vaccin (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

#### **Kruisreactieve immuunresponsen opgewekt door het AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Indonesië/05/2005 (H5N1)**

Na toediening van twee doses AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg 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<br>N=140                      | Dag 42<br>N=140 |
| Seroprotectiepercentage <sup>1</sup> | 15%                                  | 59,3%           |
| Seroconversiepercentage <sup>2</sup> | 12,1%                                | 56,4%           |
| Seroconversiefactor <sup>3</sup>     | 1,7                                  | 6,1             |

<sup>1</sup>seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI)-titer  $\geq 1:40$

<sup>2</sup>seroconversiepercentage: 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

<sup>3</sup>seroconversiefactor: 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.

### **Kruisreactieve immuunresponses veroorzaakt door een vaccin met AS03-adjuvans dat 3,75 $\mu$ g HA bevat afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):**

Bij de personen tussen 3 tot 5 en 6 tot 9 jaar oud die twee doses kregen van ofwel een volledige of een halve dosis van een vaccin met AS03-adjuvans dat 3,75  $\mu$ g HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bevat, was de anti-HA antilichaamrespons tegen A/Indonesië/5/2005 op dag 42 als volgt:

| anti-HA antilichaam                  | Immuunrespons op A/Indonesië/5/2005 |                         |                     |                         |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
|                                      | 3 tot 5 jaar                        |                         | 6 tot 9 jaar        |                         |
|                                      | Halve dosis<br>N=49                 | Volledige dosis<br>N=44 | Halve dosis<br>N=43 | Volledige dosis<br>N=43 |
| Seroprotectiepercentage <sup>1</sup> | 71,4%                               | 95,5%                   | 74,4%               | 79,1%                   |
| Seroconversiepercentage <sup>2</sup> | 71,4%                               | 95,5%                   | 74,4%               | 79,1%                   |
| Seroconversiefactor <sup>3</sup>     | 10,7                                | 33,6                    | 12,2                | 18,5                    |

<sup>1</sup>seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI)-titer  $\geq 1:40$

<sup>2</sup>seroconversiepercentage: 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

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

Proefpersonen uit studie D-Pan-H5N1-009 werden gevolgd voor een aanhoudende immuunrespons. De seroprotectie was op maand 6, 12 en 24 na vaccinatie als volgt:

| anti-HA antilichaam                  | Immuunrespons op A/Indonesia/5/2005 |                        |                    |                        |                    |                        |
|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
|                                      | 3 tot 5 jaar                        |                        |                    |                        |                    |                        |
|                                      | Maand 6                             |                        | Maand 12           |                        | Maand 24           |                        |
|                                      | Halve dosis (N=49)                  | Volledige dosis (N=27) | Halve dosis (N=47) | Volledige dosis (N=27) | Halve dosis (N=47) | Volledige dosis (N=26) |
| Seroprotectiepercentage <sup>1</sup> | 6,1%                                | 70,4%                  | 36,2%              | 44,4%                  | 10,6%              | 53,8%                  |

<sup>1</sup>seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI)-titer  $\geq$  1:40

| anti-HA antilichaam                  | Immuunrespons op A/Indonesia/5/2005 |                        |                    |                        |                    |                        |
|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
|                                      | 6 tot 9 jaar                        |                        |                    |                        |                    |                        |
|                                      | Maand 6                             |                        | Maand 12           |                        | Maand 24           |                        |
|                                      | Halve dosis (N=42)                  | Volledige dosis (N=34) | Halve dosis (N=36) | Volledige dosis (N=35) | Halve dosis (N=37) | Volledige dosis (N=34) |
| Seroprotectiepercentage <sup>1</sup> | 4,8%                                | 64,7%                  | 19,4%              | 42,9%                  | 16,8%              | 29,4%                  |

<sup>1</sup>seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI)-titer  $\geq$  1:40

Bovendien bleef in de groep kinderen die een halve dosis vaccin kregen het percentage personen met een neutraliserende antilichaamtiter boven 1:80 gedurende 24 maanden na de eerste dosis hoog. De neutraliserende antilichaamresponsen waren als volgt:

| Serumneutraliserende antilichamen        | Immuunrespons op A/Indonesia/5/2005 |                 |                  |                  |                |                 |                  |                  |
|--|-------------------------------------|-----------------|------------------|------------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|
|  | 3 tot 5 jaar                        |                 |                  |                  | 6 tot 9 jaar   |                 |                  |                  |
|  | Dag 42<br>N=46                      | Maand 6<br>N=48 | Maand 12<br>N=47 | Maand 24<br>N=47 | Dag 42<br>N=42 | Maand 6<br>N=40 | Maand 12<br>N=35 | Maand 24<br>N=38 |
| GMT <sup>1</sup>                         | 331,4                               | 242,1           | 177,7            | 188,5            | 412,1          | 208,4           | 128,1            | 146,0            |
| Seropositiviteitspercentage <sup>2</sup> | 95,6%                               | 96,0%           | 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> Geometric Mean Titre

<sup>2</sup> % personen met titer  $\geq$  1:28

<sup>3</sup> % personen dat een serumneutraliserende antilichaamtiter bereikte van ten minste 1:80

### Alternatieve schema's

In studie D-H5N1-012 werd een verlengd doseringsinterval onderzocht, waarin een groep proefpersonen van 18-60 jaar 2 doses Prepandrix kreeg met de A/Vietnam/1194/2004 stam, met een tussentijd van 6 of 12 maanden. Eenentwintig dagen na de 2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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/Indonesia/5/2005 gezien. Eenentwintig dagen na de 2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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-geadjuveerde vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Indonesië/05/2005 toegediend na een of twee doses van het AS03-geadjuveerde 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 priming 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-geadjuveerde 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<br>N=46 |                       | Tegen A/Indonesië 21 dagen na booster met A/Indonesië<br>N=49 |                       |
|--|---|-----------------------|---|-----------------------|
|  | Na één priming dosis                                      | Na twee priming doses | Na één priming dosis  | Na twee priming doses |
| Seroprotectiepercentage <sup>1</sup>         | 89,6%   | 91,3%                 | 98,1%   | 93,9%                 |
| Booster seroconversiepercentage <sup>2</sup> | 87,5%   | 82,6%                 | 98,1%   | 91,8%                 |
| Boosterfactor <sup>3</sup>                   | 29,2  | 11,5                  | 55,3  | 45,6                  |

<sup>1</sup>seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI)-titer  $\geq 1:40$

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

<sup>3</sup>boosterfactor: verhouding van de postbooster 'geometric mean titer' (GMT) en de prebooster GMT

Onafhankelijk van of er zes maanden eerder één of twee priming doses waren gegeven 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 eerdere 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/Indonesia/5/2005, 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 waren 21 dagen na boostervaccinatie respectievelijk 100%, 99,7% en 123,8%.

### Overige gegevens

De anti-HA en neutraliserende antilichaamrespons op A/Indonesië/05/2005, opgewekt door AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van deze zelfde stam, heeft aangetoond vergelijkbaar te zijn met de immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004 opgewekt door AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van diezelfde stam. Daarom worden de data die gegenereerd zijn met AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 geacht relevant te zijn voor het gebruik van AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA afgeleid van A/Indonesië/05/2005.

In klinische onderzoeken die de immunogeniciteit van AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 µg HA

afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bij proefpersonen van 18-60 jaar evalueerden, was de anti-hemagglutinine (HA) respons als volgt:

| Anti-HA antilichaam                  | Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004    |   |   |                                       |  |
|--------------------------------------|---|---|---|---------------------------------------|--|
|                                      | 0, 21 dagen schema<br>(D-Pan-H5N1-002)  |   | 0, 6 maanden schema<br>(D-Pan-H5N1-012) |                                       |  |
|                                      | 21 dagen<br>na eerste<br>dosis<br>N=925 | 21 dagen<br>na tweede<br>dosis<br>N=924 | 21 dagen<br>na eerste<br>dosis<br>N=55  | 7 dagen na<br>tweede<br>dosis<br>N=47 | 21 dagen<br>na tweede<br>dosis<br>N=48 |
| Seroprotectiepercentage <sup>1</sup> | 44,5%                                   | 94,3%                                   | 38,2%                                   | 89,4%                                 | 89,6%                                  |
| Seroconversiepercentage <sup>2</sup> | 42,5%                                   | 93,7%                                   | 38,2%                                   | 89,4%                                 | 89,6%                                  |
| Seroconversiefactor <sup>3</sup>     | 4,1                                     | 39,8                                    | 3,1                                     | 38,2                                  | 54,2                                   |

<sup>1</sup>seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI)-titer  $\geq 1:40$

<sup>2</sup>seroconversiepercentage: 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

<sup>3</sup>seroconversiefactor: verhouding tussen GMT na vaccinatie en GMT vóór vaccinatie

Na twee doses toegediend 21 dagen of 6 maanden na elkaar had 96,0% van de personen een viervoudige toename in serumneutraliserende antilichaamtiter en 98-100% 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 dosis als volgt:

| anti-HA<br>antilichaam                    | Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004       |   |   |   |
|---|--|---|---|---|
|   | 6 maanden na<br>de eerste dosis<br>(N=256) | 12 maanden na de<br>eerste dosis<br>(N=559) | 24 maanden na<br>de eerste dosis<br>(N=411) | 36 maanden na de<br>eerste dosis<br>(N=387) |
| Seroprotectie-<br>percentage <sup>1</sup> | 40,2%                                      | 23,4%                                       | 16,3%                                       | 16,3%                                       |

<sup>1</sup>seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI)-titer  $\geq 1:40$

In een ander klinisch onderzoek (D-Pan-H5N1-010) ontvingen 297 proefpersonen > 60 jaar (verdeeld in groepen van 61 tot 70, 71 tot 80 en van 80 jaar en ouder) een enkele dosis dan wel een dubbele dosis AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75  $\mu$ g 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 tot 70 jaar                             |                       | 71 tot 80 jaar       |                       | > 80 jaar            |                       |
|                                      | enkele dosis<br>N=91                       | dubbele dosis<br>N=92 | enkele dosis<br>N=48 | dubbele dosis<br>N=43 | enkele dosis<br>N=13 | dubbele dosis<br>N=10 |
| Seroprotectiepercentage <sup>1</sup> | 84,6%                                      | 97,8%                 | 87,5%                | 93,0%                 | 61,5%                | 90,0%                 |
| Seroconversiepercentage <sup>2</sup> | 74,7%                                      | 90,2%                 | 77,1%                | 93,0%                 | 38,5%                | 50,0%                 |
| Seroconversiefactor <sup>3</sup>     | 11,8                                       | 26,5                  | 13,7                 | 22,4                  | 3,8                  | 7,7                   |

<sup>1</sup>seroprotectiepercentage: percentage proefpersonen met hemagglutinatie-inhibitie (HI)-titer  $\geq 1:40$

<sup>2</sup>seroconversiepercentage: 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

<sup>3</sup>seroconversiefactor: verhouding tussen 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  $\mu\text{g}$  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  $\mu\text{g}$  HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Echter, na twee toedieningen van een dubbele dosis van het vaccin was het seroprotectiepercentage 75% op dag 42.

Proefpersonen uit studie 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<br>(N=140)              | dubbele dosis<br>(N=131) | enkele dosis<br>(N=86)   | dubbele dosis<br>(N=81) | enkele dosis<br>(N=86)   | dubbele dosis<br>(N=81) |
| Seroprotectiepercentage <sup>1</sup> | 52,9%                                | 69,5%                    | 45,3%                    | 44,4%                   | 37,2%                    | 30,9%                   |

<sup>1</sup>seroprotectiepercentage: 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:

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

<sup>1</sup> Geometric Mean Titre

<sup>2</sup> viervoudige toename in serumneutraliserende antilichaamtiter

<sup>3</sup> % personen dat een serumneutraliserende antilichaamtiter van ten minste 1:80 bereikt

#### 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 adjuvans, met 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 uitscheiding van virusdeeltjes 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.

#### **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). De reproductietoxiciteitsstudies zijn uitgevoerd met A/Vietnam/1194/2004-bevattend Prepandrix.

### **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

#### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

##### Injectieflacon met suspensie:

polysorbaat 80

octoxynol 10

thiomersal

natriumchloride (NaCl)

dinatriumwaterstoffosfaat (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

kaliumdiwaterstoffosfaat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

kaliumchloride (KCl)  
magnesiumchloride (MgCl<sub>2</sub>)  
water voor injectie

Injectieflacon met emulsie:

natriumchloride (NaCl)  
dinatriumwaterstoffosfaat (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
kaliumdiwaterstoffosfaat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
kaliumchloride (KCl)  
water voor injectie

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van 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

Prepandrix bestaat uit twee componenten:

Suspensie: multidoseringsflacon die het antigeen bevat.

Emulsie: multidoseringsflacon 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 een abnormale verschijningsvorm. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen (waaronder rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden

- weggegooid.
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, dient het vaccin te worden weggegooid.
  4. Het volume van de Prepandrix 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 een abnormale verschijningsvorm. Mocht een van deze waarnemingen worden gedaan (waaronder rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
  6. Elke 0,5 ml dosis van het vaccin wordt met een 1 ml spuit 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.

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/1/08/453/002

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 mei 2008  
Datum van laatste verlenging: 28 november 2017

## **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 LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

GlaxoSmithKline Biologicals  
Branch van SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG  
Zirkusstraße 40, D-01069 Dresden  
Duitsland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

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

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE 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.

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**A. ETIKETTERING**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

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

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prepandrix, suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie  
Prepandemisch 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/Indonesië/05/2005 (H5N1)-achtige stam gebruikt (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgram\*

AS03-adjuvans bestaat uit squaleen, DL- $\alpha$ -tocoferol en polysorbaat 80

\* hemagglutinine

### 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

polysorbaat 80  
octoxynol 10  
thiomersal  
natriumchloride (NaCl)  
dinatriumwaterstoffosfaat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
kaliumdiwaterstoffosfaat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
kaliumchloride (KCl)  
magnesiumchloride ( $\text{MgCl}_2$ )  
water voor injectie

### 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie

50 injectieflacons: suspensie (antigeen)

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 **10 doses** van 0,5 ml vaccin.

### 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.  
Schudden voor 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 moeten voor toediening gemengd worden.

**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)**

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/1/08/453/002

**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:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**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 Prepandrix  
Prepandemisch influenzavaccin (H5N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

3,75 microgram hemagglutinine/dosis

\* Antigeen: A/Indonesië/05/2005 (H5N1)-achtige stam gebruikt (PR8-IBCDC-RG2)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen:

polysorbaat 80

octoxynol 10

thiomersal

natriumchloride

dinatriumwaterstoffosfaat

kaliumdiwaterstoffosfaat

kaliumchloride

magnesiumchloride

water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Antigeen suspensie voor injectie

50 injectieflacons: suspensie

2,5 ml per injectieflacon

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

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.

Schudden voor 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 DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/453/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

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

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emulsie voor emulsie voor injectie voor Prepandrix

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Inhoud: AS03-adjuvans bestaat uit squaleen (10,69 milligram), DL- $\alpha$ -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**

Adjuvansemulsie voor injectie

25 injectieflacons: emulsie

2,5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik

Schudden voor 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**

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/1/08/453/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**  
**INJECTIEFLACON MET SUSPENSIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Antigeensuspensie voor Prepandrix  
A/Indonesië/05/2005 (H5N1)-achtige stam gebruikt (PR8-IBCDC-RG2)  
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 mengen met adjuvansemulsie: 10 doses van 0,5 ml

**6. OVERIGE**

Bewaren bij 2°C – 8°C. Niet in de vriezer bewaren.  
Beschermen tegen licht.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL TEN MINSTE OP PRIMAIRE  
KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON MET EMULSIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Adjuvansemulsie voor Prepandrix  
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 bij 2°C – 8°C. Niet in de vriezer bewaren.  
Beschermen tegen licht.

**B. BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Prepandrix, suspensie en emulsie voor injectie**

Prepandemisch 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 Prepandrix 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 Prepandrix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Prepandrix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Prepandrix is een vaccin voor gebruik bij volwassenen vanaf 18 jaar oud. Het is bedoeld om te worden gegeven voor of tijdens de volgende influenza (griep) pandemie om griep die wordt veroorzaakt door het H5N1-type van het virus te voorkomen.

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 een gewone griep maar kunnen ernstiger zijn.

##### **Hoe werkt Prepandrix?**

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 Prepandrix 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 eerder 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 natrium-deoxycholaat. Tekenen van een allergische reactie kunnen jeukende huiduitslag, kortademigheid en opzwellen van het gezicht of de tong omvatten
- U heeft een ernstige infectie met hoge koorts (meer dan 38°C). Als dit bij u het geval is, zal de vaccinatie worden uitgesteld totdat u zich beter voelt. Een lichte infectie, zoals een verkoudheid, zou geen probleem mogen zijn. Uw arts zal u in dat geval adviseren of u nog met Prepandrix gevaccineerd zou kunnen worden.

Gebruik Prepandrix niet indien een van de bovenstaande punten 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 een andere dan een plotselinge en levensbedreigende, allergische reactie heeft gehad op een van de stoffen van dit vaccin (opgesomd onder punt 6) of op thiomersal, ei- en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, gentamicinesulfaat (een antibioticum) of natriumdeoxycholaat
- als u problemen heeft met uw immuunsysteem, aangezien uw reactie 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 Prepandrix kunnen de resultaten van deze testen verstoord zijn. Vertel de arts die deze testen aanvraagt dat u onlangs Prepandrix 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 een van bovenstaande gevallen op u van toepassing is (of als u hierover niet zeker bent), vertel dit aan uw arts of verpleegkundige voordat u Prepandrix krijgt toegediend. Dit is belangrijk omdat vaccinatie dan mogelijk niet wordt aanbevolen of uitgesteld moet worden.

### **Kinderen**

Als uw kind het vaccin krijgt, moet u zich ervan bewust zijn dat de bijwerkingen intenser kunnen zijn na de 2e 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 Prepandrix nog andere geneesmiddelen of vaccins, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen of vaccins gaat gebruiken? Vertel dat dan aan 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. Prepandrix kan nog steeds worden toegediend, maar uw respons op het vaccin kan gering zijn.

Prepandrix 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 Prepandrix op u heeft, voordat u deze activiteiten uitvoert.

### **Prepandrix bevat thiomersal**

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

### **Prepandrix bevat natrium en kalium**

Prepandrix 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?**

- Vanaf 18 jaar: u zult twee doses Prepandrix 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: u kunt twee dubbele injecties krijgen van Prepandrix. De eerste twee injecties moeten worden gegeven op een bepaalde datum en de andere twee injecties worden bij voorkeur drie weken daarna gegeven.

### **Gebruik bij kinderen**

In een klinisch onderzoek hebben kinderen van 3 tot 9 jaar oud ofwel twee volwassen doses (0,5 ml) ofwel twee halve volwassen doses (0,25 ml) toegediend gekregen van een vergelijkbaar vaccin dat A/Vietnam/1194/2004 bevat. Uw arts zal bepalen wat de geschikte dosering voor uw kind is.

Uw arts of verpleegkundige zal Prepandrix toedienen.

- Zij zullen Prepandrix 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 het gebruik van 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.

#### **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:**

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

- zich moe voelen
- hoofdpijn
- 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 personen

- warm gevoel, jeuk of blauwe plek waar de injectie was gegeven
- toegenomen zweten, rillingen, griepachtige verschijnselen
- gezwollen klieren in uw hals, oksels of liesstreek

**Soms:** kan optreden bij minder dan 1 op de 100 personen

- tinteling of gevoelloosheid in de handen of voeten
- duizelig voelen
- slaperigheid
- slapeloosheid
- diarree, braken, buikpijn, gevoel van misselijkheid
- jeuk, huiduitslag
- zich algemeen niet goed voelen

### **Extra bijwerkingen die bij kinderen kunnen voorkomen**

In een klinisch onderzoek hebben kinderen van 3 tot 9 jaar oud ofwel twee volwassen doses (0,5 ml) ofwel twee halve volwassen doses (0,25 ml) toegediend gekregen van een vergelijkbaar vaccin dat A/Vietnam/1194/2004 bevat. De bijwerkingenfrequentie was lager in de groep kinderen die de halve volwassen dosis kregen. Er was geen toename na de tweede dosis, ongeacht of de kinderen de halve of de volledige volwassen dosis kregen, met uitzondering van enkele bijwerkingen die na de tweede dosis vaker voorkwamen, vooral het percentage koorts bij kinderen jonger dan 6 jaar.

In andere klinische studies waar kinderen van 6 maanden tot 17 jaar Prepandrix kregen, nam de frequentie van sommige bijwerkingen na de 2<sup>e</sup> toediening toe (inclusief pijn op de injectieplaats, roodheid en koorts) bij kinderen jonger dan 6 jaar.

De bijwerkingen zoals hieronder vermeld, traden op bij vaccins die H1N1 AS03 bevatten. Deze bijwerkingen kunnen ook optreden bij Prepandrix. 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 bij andere vaccins die ieder jaar worden gegeven ter voorkoming van de griep. Deze bijwerkingen kunnen ook optreden bij Prepandrix. 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 personen

- 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 personen

- 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. Dit geldt ook voor mogelijke

bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V\***. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

### **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 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. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

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

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

A/Indonesië/05/2005 (H5N1) stam (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgram\*\* per 0,5 ml

\* gekweekt in eieren

\*\* uitgedrukt in microgram hemagglutinine

- **Adjuvans:**

Het vaccin bevat een “adjuvans” AS03. Dit adjuvans bevat squaleen (10,69 milligram), DL- $\alpha$ -tocopherol (11,86 milligram) en polysorbaat 80 (4,86 milligram). Adjuvantia worden gebruikt om de reactie van het lichaam op het vaccin te verbeteren.

- **De andere stoffen in dit middel zijn:**

De andere bestanddelen zijn: polysorbaat 80, octoxynol 10, thiomersal, natriumchloride, dinatriumwaterstoffsfaat, kaliumdiwaterstoffsfaat, kaliumchloride, magnesiumchloride, water voor injectie.

### **Hoe ziet Prepandrix 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 Prepandrix 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:

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
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 Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**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:

Prepandrix 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 een abnormale verschijningsvorm. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen (waaronder rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
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 melkachtigevloeibare emulsie. Als iets anders wordt waargenomen, dient het vaccin te worden weggegooid.
4. Het volume van de Prepandrix injectieflacon na menging is ten minste 5 ml. Het vaccin moet toegediend worden volgens de aanbevolen dosering (zie rubriek 3 'Hoe wordt dit middel toegediend?').
5. De injectieflacon dient vóór elke toediening goed te worden geschud en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of een abnormale verschijningsvorm. Mocht een van deze waarnemingen worden gedaan (waaronder rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
6. Elke 0,5 ml dosis van het vaccin wordt met een 1 ml spuit 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 geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd