

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

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

Personen die niet eerder met Prepandrix zijn gevaccineerd.

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 Adjuvanrix 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).

Personen die eerder zijn gevaccineerd met een of twee doses Prepandrix met HA-antigenen die zijn afgeleid van een andere clade van hetzelfde influenza subtype als de pandemische influenzastam:

Volwassenen van 18 jaar en ouder: één dosis van 0,5 ml op een gekozen datum.

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens beschikbaar over de toediening van het Adjuvanrix 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.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.4, 4.8 and 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Voor nadere informatie, zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1.

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

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).

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.

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

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.

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

Er is op dit moment geen bewijs dat indiceert dat Adjupanrix 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^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).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de gelijktijdige toediening van Adjupanrix 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), 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 Adjupanrix 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 Adjupanrix 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 Adjupanrix tijdens de zwangerschap kan worden overwogen als dit noodzakelijk geacht wordt en wanneer rekening wordt gehouden met de officiële richtlijnen.

Borstvoeding

Adjupanrix 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 met ten minste 3,75 microgram HA/AS03.

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.

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 bindweefsel-aandoeningen

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

Pediatrische patiënten

In een klinisch onderzoek (D-H5N1-009) werd de reactogeniciteit bij kinderen van 3 tot 5 jaar oud en van 6 tot 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 Adjupanrix.

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 graden koorts 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)				
- frequentie per dosis	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- frequentie per 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 het zoönotisch influenzavaccin (H5N1 A/Indonesië/05/2005 gemaakt in Dresden, Duitsland) kregen, nam de frequentie van sommige bijwerkingen na de 2^e toediening toe (inclusief pijn op de injectieplaats, roodheid en koorts) bij kinderen jonger dan 6 jaar.

- 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 interpandemische vaccins

Bovendien zijn via post-marketing-surveillance van interpandemische, 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.

Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

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

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

² 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

³ seroconversiefactor: 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%

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

Ouderen (vanaf 60 jaar)

In een ander klinisch onderzoek (D-Pan-H5N1-010), kregen 297 proefpersonen > 60 jaar (verdeeld in groepen van 61 tot 70, van 71 tot 80 en van 80 jaar en ouder) een enkele dosis dan wel een dubbele dosis AS03-geadjuveerd vaccin met 3,75 μ 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 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

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

² 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

³ 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 μ 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 μ 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 (N=140)	Dubbele dosis (N=131)	Enkele dosis (N=86)	Dubbele dosis (N=81)	Enkele dosis N=86)	Dubbele dosis (N=81)
Seroprotectie-	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

percentage ¹					
-------------------------	--	--	--	--	--

¹ 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 antilichaamtiter als volgt:

Serumneutraliserend antilichaam	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%
$\geq 1:80$ ³	82,4%	90,7%	91,8%	100%

¹ Geometric Mean Titre

² viervoudige toename in serumneutraliserende antilichaamtiter

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

Pediatrie patiënten

Kinderen tussen 3 en 9 jaar oud

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 μ g 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 N=49	Volledige dosis N=44	Halve dosis N=43	Volledige dosis N=43
Seroprotectiepercentage ¹	95,9%	100%	100%	100%
Seroconversiepercentage ²	95,9%	100%	100%	100%
Seroconversiefactor ³	78,5	191,3	108,1	176,7

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

² 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

³ 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	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004
---------	--------------------------------------

antilichaam	3-5 jaar					
	6 maanden na vaccinatie		12 maanden na vaccinatie		24 maanden na vaccinatie	
	Halve dosis (N=50)	Volledige dosis (N=29)	Halve dosis (N=47)	Volledige dosis (N=27)	Halve dosis N=27)	Volledige dosis (N=26)
Seroprotectiepercentage ¹	56,0%	82,8%	38,3%	48,1%	38,3%	73,1%

¹ 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 (N=44)	Volledige dosis (N=41)	Halve dosis (N=37)	Volledige dosis (N=35)	Halve dosis N=37)	Volledige dosis (N=34)
Seroprotectiepercentage ¹	63,6%	78,0%	24,3%	62,9%	24,3%	67,6%

¹ 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 ^e dosis		6 maanden na vaccinatie	12 maanden na vaccinatie	24 maanden na vaccinatie	
	Halve dosis N=47	Volledige dosis N=42	Halve dosis N=49	Halve dosis N=47	Halve dosis N=47	
GMT ¹	1.044,4	4.578,3	781,2	238,9	302,5	
Seroconversiepercentage ²	95,6%	97,4%	87,2%	82,2%	80,0%	
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	93,6%	95,7%	

¹ Geometric Mean Titre

² viervoudige toename in serumneutraliserende antilichaamtiter

³ % 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 ^e dosis		6 maanden na vaccinatie	12 maanden na vaccinatie	24 maanden na vaccinatie	
	Halve dosis N=42	Volledige dosis N=42	Halve dosis N=40	Halve dosis N=36	Halve dosis N=38	
GMT ¹	1.155,1	3.032,5	756,1	179,4	234,5	
Seroconversiepercentage ²	100%	100%	95,0%	67,6%	63,9%	
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	86,1%	97,4%	

¹ Geometric Mean Titre

² viervoudige toename in serumneutraliserende antilichaamtiter

³ % 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 Adjuvanrix in één of meer 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 overpediatrisch gebruik).

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 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 µg 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 µg HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Volwassenen tussen 18 en 60 jaar oud

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

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/Indonesia/5/2005		
	0, 21 dagen schema (D-Pan-H5N1-002)	0, 6 maanden schema (D-Pan-H5N1-012)	
	21 dagen na 2 ^o dosering N = 924	7 dagen na 2 ^o dosering N= 47	21 dagen na 2 ^o 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 $\geq 1:40$

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

² 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

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

Een viervoudige toename in serumneutraliserende antilichaamtiter tegen A/Indonesia/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/Indonesia/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 μg HA afgeleid van A/Vietnam/1194/2004, 20% tegen A/Indonesia/05/2005, 35% tegen A/Anhui/01/2005 en 60% tegen A/Turkey/Turkey/1/2005.

Ouderen (vanaf 60 jaar)

Bij 297 proefpersonen > 60 jaar was het anti-HA antilichaam seroprotectiepercentage en het anti-HA seroconversiepercentage tegen A/Indonesië/05/2005 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 studie 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% op respectievelijk maand 12 en 24. Seroconversiepercentages voor neutraliserende antilichamen tegen A/Indonesia/5/2005 waren 15,7% en 12,2% op respectievelijk maand 12 en 24. Het percentage personen dat een neutraliserende antilichaamtiter $>1/80$ bereikte op maand 12 en 24 was respectievelijk 54,9% en 44,9%.

Pediatrische patiënten

Kinderen van 3 tot 9 jaar oud

Bij kinderen van 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 μg HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bevat, was de anti-HA antilichaamrespons op dag 42 als volgt:

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

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

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/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)
Seroprotectie- percentage ¹	6,1%	70,4%	36,2%	44,4%	10,6%	53,8%

¹ 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)
Seroprotectie- percentage ¹	4,8%	64,7%	19,4%	42,9%	10,8%	29,4%

¹ 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 N=46	Maand 6 N=48	Maand 12 N=47	Maand 24 N=47	Dag 42 N=42	Maand 6 N=40	Maand 12 N=35	Maand 24 N=38
GMT ¹	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Seropositiviteits- percentage ²	95,6%	93,0%	97,9%	97,9%	97,2%	97,3%	94,4%	97,4%
$\geq 1:80$ ³	75,6%	72,1%	85,1%	80,9%	88,9%	70,3%	86,1%	81,6%

¹ Geometric Mean Titre

² % personen met titers $\geq 1:28$

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

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 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 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 2e 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 2e 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 2e 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	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%

seroconversiepercentage ²				
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/Indonesia/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/Indonesia 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 21 dagen na boostervaccinatie waren respectievelijk 100%, 99,7% en 123,8.

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 omstandigheden”.

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 zonodig deze SmPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van 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), dient het vaccin te worden weggegooid.
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, dient het vaccin te worden weggegooid.
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 dient het vaccin te worden weggegooid.
6. Elke 0,5 ml dosis van het vaccin wordt met een 1 ml spuit 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 EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 oktober 2009

Datum van laatste verlenging: 18 juli 2014

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**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

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

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Sächsisches Serumwerk Dresden
Branche van GlaxoSmithKline Biologicals
Zirkusstraße 40, D-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 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.

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.

Tijdens een pandemische situatie dient de nadruk te liggen op actuele en effectieve monitoring van het veiligheidsprofiel van de influenzavaccins die tijdens de pandemie gebruikt worden. Bovendien kan een zes-maandelijkse cyclus te lang duren om een evaluatie van de veiligheid van een vaccin mogelijk te maken waarvoor hoge blootstellingsniveaus worden verwacht binnen een kort tijdsbestek. Vandaar dat de zes- maandelijkse of jaarlijkste PSURs die binnen de pandemische periode vallen, zullen

worden vervangen door maandelijks 'versimpelde PSURs' (S-PSUR), die vergezeld gaan met een samenvatting van de vaccindistributie.

Submissiefrequentie

- De klok dient te starten op de eerste maandag na verzending van de eerste partij vaccin.
- Het eerste data-lock point is 30 dagen later.
- S-PSUR indieningen aan de Rapporteur en CHMP-leden op dag 45.
- Een evaluatierapport van de Rapporteur wordt onder de CHMP-leden verspreid op dag 50.
- Het CHMP-rapport wordt verstuurd naar de fabrikant van het vaccin op dag 55.
- Tijdens de eerste zes maanden dient maandelijks gerapporteerd te worden.
- Periodiciteit dient te worden beoordeeld door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en aan de (Co-)Rapporteur met zes-maandelijks intervals.

Als binnen de CHMP wordt besloten dat de indiening van een S-PSUR niet langer noodzakelijk is, zal een volledig veiligheidsverslag worden ingediend van de periode lopend vanaf het data-lock point van de laatste standaard PSUR; deze zal worden ingediend binnen een tijdsbestek dat met de Rapporteur wordt overeengekomen.

Opbouw van gesimplificeerde PSUR

In de PSUR dienen slechts spontaan gerapporteerd gegevens te worden opgenomen. Het rapport dient de hieronder vermelde tabellen van samengestelde gegevens te bevatten (met gebruik van de voorgedefinieerde templates uit Annex 2).

1. Een overzicht van alle spontane gevallen 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 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"
 - Demyelinisatie: nauwe SMQ "Demyelinisatie" (aangezien GBS ook in deze SMQ zit ingebrepen, zal er een overlap optreden in het aantal gevallen voor deze beide categorieën)
 - Paralyse van Bell: PT "Paralyse van Bell"
 - Non-respons op vaccinatie: PT "Non-respons op vaccinatie"
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.
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 dienen te worden gevolgd bij het samenstellen van de gegevens:

- Met uitzondering van Tabel 1 dienen alle tabellen te worden gebaseerd op het aantal reacties (gepresenteerd op PT niveau, gesorteerd naar Systeem Orgaanklasse [SOC] en High Level Term [HLT] en niet naar aantal gevallen.
- Alle tabellen zullen worden gebaseerd op generieke en niet product-specifieke gegevens¹. Product-specifieke gegevens kunnen tijdens het signaal detectieproces worden geëvalueerd.
- "Cumulatief" betekent sinds het gebruik van het vaccin; gebeurtenissen die niet tijdens de betreffende periode zijn gemeld, dienen niet in de tabellen te worden opgenomen.
- Alle niet-medisch bevestigde gebeurtenissen zijn die gebeurtenissen, die in de database zijn ingevoerd tot aan het data-lock point. De gebeurtenissen die nog niet zijn ingevoerd, dienen in de volgende S-PSUR te worden opgenomen.
- Een line listing van fatale gevallen dient in een Annex te worden toegevoegd.

Er dient een korte samenvatting te worden aangeleverd waarin gevalideerde signalen en aandachtsgebieden in het bijzonder worden belicht, waarbij informatie die uit de in rubriek 4.5 vermelde prospectieve cohortstudie wordt verzameld, wordt meegenomen. Mochten er meerdere signalen optreden, dan kan het signaal detectieproces voorrang krijgen en dient het betreffende tijdsplan voor indiening van een volledig signaal evaluatierapport te worden verschaft.

Vaccindistributierapport

Om de veiligheidsgegevens in context te kunnen plaatsen, dient een samenvatting van vaccindistributie te worden geïncludeerd en dienen details over het aantal gedistribueerde vaccins te worden 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 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/1/09/578/001

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.

17. 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

Antigeen suspensie 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

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

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
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 TOEDIENINGWEG(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 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 bij volwassenen vanaf 18 jaar oud tegen pandemische griep (influenza).

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 kippenewit, 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:

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 in de nabije toekomst 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?

Indien u niet eerder met Prepandrix bent gevaccineerd:

- vanaf 18 jaar of ouder: u zult twee doses Adjupanrix 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.

Indien u wel eerder met één of twee doses van Prepandrix bent gevaccineerd:

- vanaf 18 jaar of ouder: u zult één dosis Adjupanrix krijgen.

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. Uw arts zal bepalen wat de geschikte dosering voor uw kind is.

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:

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, gevoel van misselijkheid
- jeuk, huiduitslag
- zich algemeen niet goed voelen
- slapeloosheid

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. 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 de graden koorts bij kinderen jonger dan 6 jaar.

In andere klinische studies waar kinderen van 6 maanden tot 17 jaar een gelijksoortige vaccinatie met A/Indonesia/05/2005 kregen, nam de frequentie van sommige bijwerkingen na de 2^e 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 Adjupanrix. Als een van de bijwerkingen hieronder plaatsvindt, neem dan direct contact op met uw arts of verpleegkundige.

- Allergische (overgevoeligheds)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.
- Stuipen
- 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. 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/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-achtige stam 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 squalen (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 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:

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

estonia@gsk.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

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

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

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar 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), 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 Adjupanrix injectieflacon na menging is ten minste 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 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 vaccin of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.