

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adjupanrix, suspension och emulsion till injektionsvätska, emulsion
Pandemiskt influensavaccin (H5N1) (spjälkat virus, inaktiverat, med adjuvans)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efter blandning erhålls en dos (0,5 ml) som innehåller:

Inaktiverat, spjälkat influensavirus, innehållande antigen* motsvarande:

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

* odlat i ägg

** hemagglutinin (HA)

Detta vaccin uppfyller WHO:s rekommendationer och EU:s beslut för pandemin.

Adjuvans AS03 innehåller skvalen (10,69 milligram), DL- α - tokoferol (11,86 milligram) och polysorbat 80 (4,86 milligram).

När injektionsflaskorna med suspension och emulsion blandas erhålls en flerdosbehållare. Se avsnitt 6.5 angående antal doser per injektionsflaska.

Hjälpämne med känd effekt

Vaccinet innehåller 5 mikrogram tiomersal och 5 milligram polysorbat 80 (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Suspension och emulsion till injektionsvätska, emulsion
Suspensionen är en färglös, ljus, svagt grumlig vätska.
Emulsionen är en vitaktig till gulaktig, homogen, mjölkig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Influensaprefylax vid en officiellt deklarerad pandemisituation.

Adjupanrix ska användas i enlighet med officiella riktlinjer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna från 18 års ålder

En dos om 0,5 ml ges vid utsatt datum.

En andra dos om 0,5 ml bör ges efter ett intervall om minst tre veckor och upp till tolv månader efter den första dosen för maximal effekt.

Mycket begränsade data tyder på att vuxna i åldern >80 år kan behöva en dubbel dos av Adjupanrix vid utsatt datum samt igen efter ett intervall om minst tre veckor för att erhålla ett immunsvär (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

Barn i åldern 6 månader till <36 månader:

En dos om 0,125 ml (motsvarar en fjärdedel vuxendos per injektion) vid utsatt datum.

En andra dos om 0,125 ml ges minst tre veckor efter den första dosen för maximal effekt.

Barn och ungdomar i åldern 36 månader till <18 år:

En dos om 0,25 ml (motsvarar en halv vuxendos per injektion) vid utsatt datum.

En andra dos om 0,25 ml ges minst tre veckor efter den första dosen för maximal effekt.

Barn yngre än 6 månader:

Säkerhet och effekt för Adjupanrix för barn i åldern under 6 månader har inte fastställts.

Administreringssätt

Vaccinet ges som intramuskulär injektion.

Om dubbla doser ges ska den andra injektionen ges i motsatt arm företrädesvis i deltoideusmuskeln eller anterolateralt i låret (beroende på muskelmassa).

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Tidigare händelse av en anafylaktisk (dvs livshotande) reaktion mot någon av de ingående komponenterna i vaccinet eller spårrester (ägg och kycklingprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat och natriumdeoxikolat). I en pandemisk situation kan det emellertid vara lämpligt att ändå ge vaccinet, förutsatt att utrustning för återupplivning finns omedelbart tillgänglig om behov uppstår. Se avsnitt 4.4.

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom för alla vacciner för injektion ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas omedelbart tillgängligt i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet

Försiktighet krävs vid administrering av vaccinet till personer med känd överkänslighet (annan än anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen, något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, tiomersal och mot spårrester (ägg och kycklingprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat och natriumdeoxikolat).

Samtidig sjukdom

Om pandemisituationen tillåter, ska immuniseringstillfället skjutas upp hos patienter med svårare febersjukdom eller akut infektion.

Trombocytopeni och koagulationsrubbningar

Adjupanrix ska under inga omständigheter ges intravaskulärt. Data avseende subkutan administrering av Adjupanrix saknas. Sjukvårdspersonal ska därför väga nyttan mot de potentiella riskerna av administrering av vaccinet till personer med trombocytopeni eller annan blödningsrubbning som

kontraindicerar intramuskulär injektion, utom om den potentiella nyttan överväger risken för blödningar.

Skydd

Det finns inga data gällande administrering av vaccin innehållande AS03-adjuvans före eller efter administrering av andra typer av influensavaccin avsedda för prepandemisk eller pandemisk användning.

Antikroppssvaret hos patienter med endogen eller iatrogen immunsuppression kan vara otillräckligt.

Ett skyddande immunsvär uppnås eventuellt inte hos alla vaccinerade (se avsnitt 5.1).

Synkope

Synkope (svimning) kan inträffa efter eller till och med före vaccination som en psykogen reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symtom såsom övergående synrubbing, parestesier och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtningen. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador vid svimning.

Narkolepsi

Epidemiologiska studier som avser ett annat AS03-adjuvanterat vaccin (Pandemrix H1N1, också tillverkat i samma anläggning som Adjuvanrix) har i flera europeiska länder indikerat en ökad risk för narkolepsi med eller utan kataplexi hos vaccinerade individer jämfört med ovaccinerade individer. Hos barn/ungdomar (upp till 20 års ålder) har dessa studier visat ytterligare 1,4 till 8 fall hos 100 000 vaccinerade individer. Tillgängliga epidemiologiska data för vuxna över 20 års ålder har indikerat ungefär 1 ytterligare fall per 100 000 individer. Dessa data tyder på att den ökade risken tenderar att minska med stigande ålder vid vaccinering. Narkolepsi har inte observerats i kliniska studier med Adjuvanrix, men kliniska studier har inte den statistiska styrka som krävs för att upptäcka mycket sällsynta biverkningar med så låg incidens som narkolepsi ($\approx 1,1/100\,000$ personår).

Pediatrisk population

Kliniska data på barn yngre än 6 år som fått två doser av influensavaccin (H5N1) för pandemisk beredskap visar på en ökad frekvens av feber ($\geq 38^\circ\text{C}$, armhålan) efter administreringen av den andra dosen. Därför rekommenderas monitorering av kroppstemperaturen och åtgärder för att sänka febern (såsom febernedsättande läkemedel, som anses vara kliniskt nödvändiga) hos små barn (t.ex. upp till cirka 6 års ålder) efter vaccineringen.

Hjälpämnen Detta vaccin innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta vaccin innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

Detta vaccin innehåller 5 milligram polysorbat 80 per dos. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Data saknas avseende samtidig administrering av Adjuvanrix med andra vacciner. Om samtidig administrering med annat vaccin övervägs ska vaccinationerna ges i olika extremiteter. Det bör uppmärksammas att biverkningarna då kan öka i intensitet.

Immunologiskt svar kan bli lägre om patienten står på immunsuppressiv behandling.

Efter influensavaccinering kan falskt positivt resultat erhållas vid serologiska ELISA-tester för att påvisa antikroppar mot humant immunbristvirus-1 (HIV-1), hepatit C och i synnerhet HTLV-1. I dessa fall ger Western Blot-teknik ett negativt resultat. De övergående, falskt positiva resultaten kan vara en följd av IgM-svaret på vaccinet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns för närvarande inga data från användande av Adjupanrix under graviditet.

Ett vaccin innehållande AS03 och HA från H1N1 har administrerats till kvinnor i varje trimester av graviditeten. Information om utfallen för de uppskattningsvis mer än 200 000 kvinnor som vaccinerats under graviditet är för närvarande begränsad. Inga tecken på ökad risk för negativt utfall har setts hos de drygt 100 graviditeter som följts i en prospektiv klinisk studie.

Djurstudier med Adjupanrix tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Data från vaccination av gravida kvinnor med olika inaktiverade icke-adjuvaneterade säsongsvacciner tyder inte på missbildningar eller fetal- eller neonatal toxicitet.

Om det anses nödvändigt kan användning av Adjupanrix övervägas under graviditet i enlighet med officiella rekommendationer.

Amning

Adjupanrix kan användas till ammande kvinnor.

Fertilitet

Inga fertilitetsdata finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa av de biverkningar som nämns i avsnitt 4.8 kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Incidensen av biverkningarna listade nedan har utvärderats i kliniska studier hos cirka 5 000 individer från 18 års ålder, som fått beredningar av H5N1-vaccin innehållande minst 3,75 mikrogram HA/AS03 från stammen A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Två kliniska studier utvärderade incidensen av biverkningarna hos cirka 824 barn i åldern 3 år till <18 år som fått halva vuxendosen (0,25 ml) innehållande minst 1,9 mikrogram HA/AS03 från stammen A/Indonesien/2005 (H5N1)

Tre kliniska studier utvärderade incidensen av biverkningarna hos cirka 437 barn i åldern 6 månader till <36 månader som fått antingen halva vuxendosen (n=400), 0,25 ml eller en fjärdedel vuxendosen, 0,125 ml (n=37).

Lista över biverkningar

De rapporterade biverkningarna anges enligt följande frekvensindelning:

Frekvenserna rapporteras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Biverkningar från kliniska prövningar med vaccin för pandemisk beredskap är listade nedan (se avsnitt 5.1 för mer information om vacciner för pandemisk beredskap).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Vuxna

Följande biverkningar per dos har rapporterats:

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Lymfadenopati
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömnsvårigheter
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel, sömnighet, parestesi
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Magtarmsymtom (t.ex. illamående, diarré, kräkningar, buksmärta)
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Ekkymos vid injektionsstället, ökad svettning
	Mindre vanliga	Klåda, hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi, artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Smärta, rodnad, svullnad och induration vid injektionsstället, trötthet, feber
	Vanliga	Värme vid injektionsstället och klåda vid injektionsstället, influensaliknande sjukdom, frossa
	Mindre vanliga	Allmän sjukdomskänsla

Pediatrisk population

Följande biverkningar per dos har rapporterats:

Barn i åldern 6 till < 36 månader

Data för denna åldersgrupp kommer från en sammanslagning av säkerhetsdata från 3 studier (D-PAN-H5N1-013, Q-PAN-H5N1-021 och Q-PAN-H5N1-023).

6 till < 36 (månader)		
Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Irritabilitet/kinkighet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Sömnighet
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Magtarmsymtom (t.ex. diarré och kräkningar)
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag/makulärt utslag
	Mindre vanliga	Urtikaria
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga ¹	Feber ($\geq 38,0\ ^\circ\text{C}$)
	Mycket vanliga	Smärta vid injektionsstället
	Vanliga	Rodnad vid injektionsstället
	Vanliga	Svullnad vid injektionsstället

	Mindre vanliga	Induration vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Sårskorpa vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Svullet ansikte
	Mindre vanliga	Blåmärke vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Eksem vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Knöl vid vaccinationsstället

¹Frekvensen av feber var högre efter dos 2 jämfört med dos 1 i båda åldersgrupperna.

Barn i åldern 36 månader till < 18 år

Data för denna åldersgrupp kommer från en sammanslagning av säkerhetsdata från 2 studier (D-PAN-H5N1-032 och Q-PAN-H5N1-021).

Organsystem	Frekvens		Biverkningar
	3 till < 6 (år)	6 till < 18 (år)	
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Mindre vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Mindre vanliga	Irritabilitet/kinkighet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Mindre vanliga	Sömnighet
	Mindre vanliga	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Ingen uppgift	Mindre vanliga	Hypoestesi
	Ingen uppgift	Mindre vanliga	Yrsel
	Ingen uppgift	Mindre vanliga	Synkope
	Ingen uppgift	Mindre vanliga	Tremor
	Ingen uppgift	Mindre vanliga	Tremor
Magtarmkanalen	Vanliga		Magtarmsymtom (t.ex. illamående, diarré, kräkningar och buksmärta)
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga		Hudutslag
	Ingen uppgift	Vanliga	Hyperhidros
	Ingen uppgift	Mindre vanliga	Hudsår
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Mycket vanliga	Myalgi
	Ingen uppgift	Mindre vanliga	Muskuloskeletala stelhet
	Ingen uppgift	Mycket vanliga	Artralgi
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga		Smärta vid injektionsstället
	Vanliga ¹		Feber ($\geq 38,0$ °C)
	Vanliga		Rodnad vid injektionsstället
	Vanliga		Svullnad vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Mycket vanliga	Trötthet
	Mindre vanliga	Vanliga	Frossa
	Mindre vanliga	Ingen uppgift	Blåmärke vid injektionsstället
	Mindre vanliga		Klåda vid injektionsstället
	Ingen uppgift	Mindre vanliga	Axillär smärta

¹Frekvensen av feber var högre efter dos 2 jämfört med dos 1 i båda åldersgrupperna.

Liknande reaktogenicitetsresultat erhöles i en klinisk studie (D-PAN-H5N1-009) som utfördes på barn i åldern 3 till 5 och 6 till 9 år och i vilken 102 individer fick 2 doser om vardera 0,25 ml av Adjupanrix. I denna studie var feber en vanlig biverkning utan ökad incidens efter den andra primärdosen. Dessutom observerades följande biverkningar: ekkymos vid injektionsstället, frossa och ökad svettning. Alla tre biverkningar var vanliga.

- Uppföljning efter godkännande för försäljning

Inga uppföljningsdata från administrering av Adjupanrix efter godkännande för försäljning finns tillgängliga.

Vaccin innehållande adjuvans AS03 och 3,75 mikrogram HA från A/California/7/2009 (H1N1)

Följande biverkningar har rapporterats för vaccin innehållande adjuvans AS03 och 3,75 mikrogram HA från A/California/7/2009 (H1N1) efter godkännande för försäljning:

Immunsystemet

Anafylaxi, allergiska reaktioner

Centrala och perifera nervsystemet

Feberkramper

Hud och subkutan vävnad

Angioödem, generella hudreaktioner, urtikaria

Interpandemiska trivalenta vacciner

Utöver biverkningar som setts under uppföljning efter godkännande för försäljning av interpandemiska trivalenta säsongsvacciner mot influensa har följande biverkningar rapporterats:

Sällsynta:

Neuralgi, övergående trombocytopeni

Mycket sällsynta:

Vaskulit med övergående njurpåverkan

Neurologiska störningar såsom encefalomyelit, neurit och Guillain-Barrés syndrom

Detta läkemedel innehåller tiomersal (en organisk kvicksilberförening) som konserveringsmedel, och därför kan möjligen en överkänslighetsreaktion inträffa (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vaccin mot influensa, ATC-kod J07B B02.

Farmakodynamisk effekt

Detta avsnitt beskriver den kliniska erfarenheten av vacciner för pandemisk beredskap.

Vacciner för pandemisk beredskap innehåller influensaantigener som skiljer sig från de influensavirus som för närvarande cirkulerar. Dessa antigener kan anses som ”nya” och simulera en situation där målgruppen för vaccinering är immunologiskt naiva. Data som erhålls med ett vaccin för pandemisk beredskap ger stöd för en vaccinationsstrategi som sannolikt kommer att användas för pandemivaccinet. Data avseende klinisk immunogenicitet, säkerhet och reaktogenicitet som inhämtats från vaccin för pandemisk beredskap är relevanta för vacciner mot pandemisk influensa.

Vuxna

Vuxna i åldrarna 18-60 år

I kliniska studier där immunogeniciteten av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Vietnam/1194/2004 utvärderades hos individer i åldern 18-60 år var antihemagglutinin (anti-HA)-antikroppssvaret följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvaret mot A/Vietnam/1194/2004				
	0, 21 dagarsschema (D-Pan-H5N1-002)		0, 6 månadersschema (D-Pan-H5N1-012)		
	21 dagar efter första dosen N=925	21 dagar efter andra dosen N=924	21 dagar efter första dosen N=55	7 dagar efter andra dosen N=47	21 dagar efter andra dosen N=48
Seroprotektionsfrekvens ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Serokonversionsfrekvens ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Serokonversionsfaktor ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹ seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI) $\geq 1:40$;

² serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer på $\geq 1:40$ efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning;

³ serokonversionsfaktor: förhållandet mellan den geometriska genomsnittliga titern (GMT) efter vaccinationen och GMT före vaccinationen.

Efter två doser givna med 21 dagars eller 6 månaders mellanrum hade 96,0% av individerna en 4-faldig ökning av neutraliserande antikropptitrat i serum och 98-100% hade en titer på minst 1:80.

Varaktighet av immunsvaret följdes hos individer i studie D-Pan-H5N1-002. 6, 12, 24 och 36 månader efter den första dosen var seroprotektionsfrekvensen enligt följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvaret mot A/Vietnam/1194/2004			
	6 månader efter den första dosen N=256	12 månader efter den första dosen N=559	24 månader efter den första dosen N=411	36 månader efter den första dosen N=387
Seroprotektionsfrekvens ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

¹ seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI) $\geq 1:40$

I en klinisk studie (Q-Pan-H5N1-001) i vilken två doser av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Indonesia/05/2005 (H5N1) administrerades dag 0 och 21 till 140 individer i åldern 18-60 år var anti-HA-antikroppssvaret enligt följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvaret mot A/Indonesia/05/2005		
	Dag 21 N=140	Dag 42 N=140	Dag 180 N=138
Seroprotektionsfrekvens ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Serokonversionsfrekvens ²	45,7%	96,4%	48,6%
Serokonversionsfaktor ³	4,7	95,3	5,2

¹ seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI) $\geq 1:40$;

² serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer på $\geq 1:40$ efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning;

³ serokonversionsfaktor: förhållandet mellan den geometriska genomsnittliga titern (GMT) efter vaccinationen och GMT före vaccinationen.

En 4-faldig ökning av neutraliserande antikroppstitrar i serum sågs hos 79,2% av individerna 21 dagar efter den första dosen, hos 95,8% 21 dagar efter den andra dosen och hos 87,5% 6 månader efter den andra dosen.

I ytterligare en studie erhöll 49 individer i åldern 18-60 år två doser av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Indonesien/05/2005 dag 0 och 21. Vid dag 42 var seroprotektionsfrekvensen av anti-HA-antikroppar 98%. Alla individer hade serologiskt skydd och serokonversionsfaktorn var 88,6. Dessutom hade alla individer neutraliserande antikroppstitrar på minst 1:80.

Korsreaktivt immunsvär framkallat av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Anti-HA-antikroppssvaret mot A/Indonesien/05/2005 efter administrering av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Vietnam/1194/2004 var följande:

Anti-HA-antikroppar	A/Indonesien/5/2005		
	0, 21 dagarsschema (D-Pan-H5N1-002)	0, 6 månadersschema (D-Pan-H5N1-012)	
	21 dagar efter andra dosen N = 924	7 dagar efter andra dosen N = 47	21 dagar efter andra dosen N = 48
Seroprotektionsfrekvens* ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Serokonversionsfrekvens ²	50,2%	74,5%	83,3%
Serokonversionsfaktor ³	4,9	12,9	18,5

* anti-HA $\geq$ 1:40

¹ seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitrer (HI) $\geq$ 1:40;

² serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer om $\geq$ 1:40 efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning;

³ serokonversionsfaktor: förhållandet mellan den geometriska genomsnittliga titern (GMT) efter vaccinationen och GMT före vaccinationen.

En 4-faldig ökning av neutraliserande antikroppstitrar i serum mot A/Indonesien/05/2005 erhöles hos > 90% av individerna efter två doser oavsett doseringsschema. Efter administrering av två doser med 6 månaders mellanrum hade alla individerna en titer på minst 1:80.

Varaktighet av anti-HA-antikroppar mot A/Indonesien/5/2005 följdes hos individer i studie D-Pan-H5N1-002. Seroprotektionsfrekvensen var 2,2%, 4,7%, 2,4% och 7,8% efter 6, 12, 24 och 36 månader.

I en annan studie (D-Pan-H5N1-007) av 50 individer i åldrarna 18-60 år var anti-HA-antikroppsseroprotektionsfrekvensen 21 dagar efter den andra dosen av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Vietnam/1194/2004 20% mot A/Indonesien/5/2005, 35% mot A/Anhui/01/2005 och 60% mot A/Turkey/Turkey/1/2005.

Korsreaktivt immunsvär framkallat av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Indonesien/5/2005 (H5N1)

Efter två doser av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Indonesien/5/2005 som administrerades dag 0 och 21 till 140 individer i åldrarna 18-60 år var anti-HA-antikroppssvaret mot A/Vietnam/1194/2004 följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvär mot A/Vietnam/1194/2004	
	Dag 21	Dag 42

	N=140	N=140
Seroprotektionsfrekvens ¹	15%	59,3%
Serokonversionsfrekvens ²	12,1%	56,4%
Serokonversionsfaktor ³	1,7	6,1

¹ seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI) $\geq 1:40$;

² serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer om $\geq 1:40$ efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning;

³ serokonversionsfaktor: förhållandet mellan den geometriska genomsnittliga titern (GMT) efter vaccinationen och GMT före vaccinationen.

Dag 180 var seroprotektionsfrekvensen 13%.

En 4-faldig ökning av neutraliserande antikroppstitrar i serum mot A/Vietnam erhöles hos 49% av individerna 21 dagar efter första dosen, hos 67,3% 21 dagar efter andra dosen och hos 44,9% 6 månader efter den andra dosen.

Alternativa scheman

Ett utökat doseringsintervall undersöktes i studie D-H5N1-012 i vilken en grupp individer i åldern 18-60 år erhöles två doser Adjuvanrix med 6 månaders eller 12månaders mellanrum. Tjugoen dagar efter den andra dosen var seroprotektionsfrekvensen och vaccinationssvarsfrekvensen mot A/Vietnam/1194/2004, hos individer som erhöles vaccin med 6 månaders mellanrum, 89,6% respektive 95,7%. Tjugoen dagar efter den andra dosen var seroprotektionsfrekvensen och vaccinationssvarsfrekvensen hos individer som erhöles vaccin med 12 månaders mellanrum, 92,0% respektive 100%.

I denna studie observerades även korsreaktiva immunsvar mot A/Indonesia/5/2005. Tjugoen dagar efter den andra dosen var seroprotektionsfrekvensen och vaccinationssvarsfrekvensen hos individer som erhöles vaccin med 6 månaders mellanrum, 83,3% respektive 100%. Tjugoen dagar efter den andra dosen var seroprotektionsfrekvensen och vaccinationssvarsfrekvensen hos individer som erhöles vaccin med 12 månaders mellanrum, 84,0% respektive 100%.

En dos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Indonesia/5/2005 administrerad efter en eller två doser av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Vietnam/1194/2004

I en klinisk studie (D-Pan-H5N1-012) erhöles individer i åldern 18-60 år en dos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Indonesia/5/2005 eller A/Vietnam/1194/2004 6 månader efter att de fått en eller två primära doser (priming-doser) av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Vietnam/1194/2004 dag 0 eller dag 0 och 21. Anti-HA-antikroppssvaret var följande:

Anti-HA-antikroppar	Mot A/Vietnam 21 dagar efter booster med A/Vietnam N=46		Mot A/Indonesia 21 dagar efter booster med A/Indonesia N=49	
	Efter en primär dos	Efter två primära doser	Efter en primär dos	Efter två primära doser
Seroprotektionsfrekvens ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Booster-serokonversionsfrekvens ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Boosterfaktor ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹ seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI) $\geq 1:40$;

² booster-serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före boostervaccinationen och har en skyddande titer om $\geq 1:40$ efter vaccinationen, eller som var seropositiva före boostervaccinationen och har en 4-faldig titerökning;

³ boosterfaktor: förhållandet mellan den geometriska genomsnittliga titern (GMT) efter boostervaccinationen och GMT före boostervaccinationen.

Oavsett om en eller två doser av det primära vaccinet hade administrerats 6 månader innan var seroprotektionsfrekvensen mot A/Indonesien >80% efter en dos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Vietnam/1194/2004 och seroprotektionsfrekvensen mot A/Vietnam var > 90% efter en dos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Indonesien/5/2005. Alla individer uppnådde en neutraliserande antikropstiter på minst 1:80 mot båda stammarna oavsett HA-typ i vaccinet och tidigare antal doser.

I en annan klinisk studie (D-Pan-H5N1-015) erhöll 39 individer i åldern 18-60 år en dos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Indonesien/5/2005 14 månader efter att de fått två doser av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Vietnam/1194/2004 på dag 0 och dag 21. Seroprotektionsfrekvensen mot A/Indonesien 21 dagar efter boostervaccinationen var 92% och 69,2% vid dag 180.

I en annan klinisk studie (D-Pan-H5N1-038) erhöll 387 individer i åldern 18-60 år en dos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Indonesien/5/2005 36 månader efter att de fått två doser av A/Vietnam/1194/2004. Seroprotektionsfrekvensen, booster-serokonversionsfrekvensen och boosterfaktorn mot A/Indonesien/5/2005 21 dagar efter boostervaccinationen var respektive 100%, 99,7% och 123,8.

Äldre vuxna (> 60 år)

I en annan klinisk studie (D-Pan-H5N1-010) fick 297 individer i åldern >60 år (stratifierade i åldersintervallen: 61-70 år, 71-80 år och >80 år) antingen en singeldos eller dubbel dos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vid dag 0 och 21. Vid dag 42 var anti-HA-antikropssvaret enligt följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvär mot A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 till 70 år		71 till 80 år		> 80 år	
	Singel-dos N=91	Dubbel-dos N=92	Singel-dos N=48	Dubbel-dos N=43	Singel-dos N=13	Dubbel-dos N=10
Seroprotektionsfrekvens ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Serokonversionsfrekvens ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Serokonversionsfaktor ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitr (HI) $\geq$ 1:40;

²serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer på $\geq$ 1:40 efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning;

³serokonversionsfaktor: förhållandet mellan den geometriska genomsnittliga titern (GMT) efter vaccinationen och GMT före vaccinationen.

Även om ett adekvat immunsvär erhöles vid dag 42 efter två administreringar av en singeldos AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) observerades ett kraftigare svar efter två administreringar av dubbel dos av vaccinet.

Mycket begränsade data från seronegativa individer > 80 års ålder (N=5) visade att inga individer uppnådde serologiskt skydd efter två administreringar av en singeldos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Dock var seroprotektionsfrekvensen efter två administreringar av dubbel dos av vaccinet 75% vid dag 42. Varaktighet av immunsvaret följdes hos individer i studie D-Pan-H5N1-010. 6, 12 och 24 månader efter vaccination var seroprotektionsfrekvensen följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvär mot A/Vietnam/1194/2004
---------------------	-----------------------------------

	6 månader efter vaccination		12 månader efter vaccination		24 månader efter vaccination	
	Singel-dos (N=140)	Dubbel dos (N=131)	Singel-dos (N=86)	Dubbel dos (N=81)	Singel-dos (N=86)	Dubbel dos (N=81)
Seroprotektionsfrekvens ¹	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

¹seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitr (HI) $\geq$ 1:40.

Dessutom hade 44,8% respektive 56,1% av individerna i respektive doseringsgrupp en 4-faldig ökning av titern neutraliserande antikroppar i serum från dag 0 till dag 42 och 96,6% respektive 100% av individerna hade en titer på minst 1:80 vid dag 42.

12 och 24 månader efter vaccination sågs följande svar avseende titern av neutraliserande antikroppar:

Neutraliserande antikroppar i serum	Immunsvaret mot A/Vietnam/1194/2004			
	12 månader efter vaccination		24 månader efter vaccination	
	Singeldos N=51	Dubbel dos N=54	Singeldos N=49	Dubbel dos N=54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Serokonversionsfrekvens ²	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
$\geq$ 1:80 ³	82,4%	90,7%	91,8%	100%

¹geometrisk genomsnittlig titer

²4-faldig ökning av titern av neutraliserande antikroppar i serum

³andel individer (procent) med en titer av neutraliserande antikroppar i serum på minst 1:80

Hos 297 individer i åldern >60 år var seroprotektions- och serokonversionsfrekvenserna för anti-HA-antikroppar 23% mot A/Indonesien/5/2005 vid dag 42 efter två doser av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Vietnam/1194/2004 och serokonversionsfaktorn var 2,7. Neutraliserande antikropptitrar på minst 1:40 eller 1:80 uppnåddes hos 87% respektive 67% av de 87 personer som testades.

Varaktighet av anti-HA-antikroppar mot A/Indonesien/5/2005 följdes hos individer i studie D-Pan-H5N1-010 som fick en singeldos. Seroprotektionsfrekvensen var 16,3% och 4,7% efter 12 respektive 24 månader. Serokonversionsfrekvensen för neutraliserande antikroppar mot A/Indonesien/5/2005 var 15,7% och 12,2% efter 12 respektive 24 månader. Andelen individer med en neutraliserande antikropptiter om $>$ 1:80 var 54,9% och 44,9% efter 12 respektive 24 månader.

Pediatrik population (barn i åldern 6 månader till < 18 år)

Barn i åldern 6 till < 36 månader

I en klinisk studie (Q-Pan-H5N1-023) gavs två doser om 0,125 ml innehållande stammen A/Indonesien/2005 H5N1 på dag 0 och 21 till 37 barn i åldern 6 till < 36 månader.

På dag 42 (21 dagar efter den andra dosen) var serokonversionsfrekvenser för anti-HA-immunsvar mot homolog stam (A/Indonesien/05/2005) i denna åldersgrupp följande:

anti-HA-antikropp	Immunsvär mot A/Indonesia/05/2005 (0,125 ml)
	21 dagar efter 2:a dosen (dag 42) n ¹ =33
Serokonversionsfrekvens ²	100 %
Serokonversionsfaktor ³	168,2

¹immunogenicitetskohort enligt protokollet (according to the protocol, ATP)

²serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer på $\geq 1:40$ efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning efter vaccinationen;

³serokonversionsfaktor: förhållandet mellan reciprocal HI-titer efter vaccinationen och reciprocal HI-titer före vaccinationen (dag 0).

Hos barn i åldern 6 till < 36 månader som fick en dos om 0,125 ml (Q-Pan H5N1-023) hade 100% (N=31) en vaccinationssvarsfrekvens för A/Indonesia/05/2005, 96,9% (N=32) en vaccinationssvarsfrekvens för heterolog stam A/Vietnam/1194/2004 och 96,9% (N=32) en vaccinationssvarsfrekvens för heterolog stam A/duck/Bangladesh/19097/2013.

Försökspersoner rekryterade till Q-Pan-H5N1-023 följdes upp för varaktighet av anti-HA-immunsvär mot den homologa stammen A/Indonesia/05/2005 och den heterologa stammen A/duck/Bangladesh/19097, A/Vietnam/1194/2004 och A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 efter 12 månader. Serokonversionsfrekvenserna 12 månader efter den andra dosen hos barn i åldern 6 till < 36 månader var följande:

anti-HA-antikropp	0.125 ml			
	Immunsvär mot A/Indonesia/05/2005	Immunsvär mot A/duck/Bangladesh/19097/2013	Immunsvär mot A/Vietnam/1194/2004	Immunsvär mot A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	12 månader efter 2:a dosen n ¹ =33	12 månader efter 2:a dosen n ¹ = 29	12 månader efter 2:a dosen n ¹ = 29	12 månader efter 2:a dosen dose n ¹ = 29
Serokonversionsfrekvens ²	78,8%	20,7%	27,6%	0%

¹immunogenicitetskohort enligt protokollet (according to the protocol, ATP) dag 385 (persistens);

²serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer på $\geq 1:40$ efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning efter vaccinationen;

För Q-PAN-H5N1-023 studien, efter primärvaccination med två doser om 0,125 ml innehållande stammen A/Indonesia/2005 (H5N1), gavs en boosterdos av samma Q-H5N1-vaccin månad 12. Anti-HA-immunsväret mot A/Indonesia/05/2005 utvärderades 7 dagar efter booster dosen. Serokonversionsfrekvenserna var följande:

anti-HA-antikropp	0.125 ml			
	Immunsvär mot A/Indonesia/05/2005	Immunsvär mot A/duck/Bangladesh/19097/2013	Immunsvär mot A/Vietnam/1194/2004	Immunsvär mot A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014

	7 dagar efter boosterdosen n ¹ =33	7 dagar efter boosterdosen n ¹ = 29	7 dagar efter boosterdosen n ¹ = 29	7 dagar efter boosterdosen n ¹ = 29
Serokonversions frekvens ²	100%	100%	100%	51,7%

¹immunogenicitetskohort enligt protokollet (according to the protocol, ATP) dag 392 efter boosterdos;

²serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer på $\geq 1:40$ efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning efter vaccinationen

Barn i åldern 36 månader till < 18 år

I en klinisk studie (D-Pan-H5N1-032) gavs två doser om 0,25 ml innehållande stammen A/Indonesia/2005 H5N1 på dag 0 och 21 till 312 barn i åldern 3 till <18 år. Resultatet nedan presenteras från gruppen där försökspersonerna har fått 2 doser (D0, D21) av H5N1 Indonesia och 1 boosterdos (D182) av H5N1 Turkey (1,9 mikrogram HA + AS03_B), 1 dos (D364) av Havrix. Tjugoen dagar efter den andra dosen (dag 42) var immunsvaren i form av serokonversionsfrekvens mot den homologa stammen följande:

anti-HA-antikropp	Immunsvär mot A/Indonesia/05/2005		Immunsvär mot A/Turkey/01/2005	
	21 dagar efter 2:a dosen N ¹ =155		21 dagar efter 2:a dosen N ¹ =155	
	3 till <10 år n ² =79	10 till <18 år n ² =76	3 till <10 år n ² =79	10 till <18 år n ² =76
Serokonversionsfrekvens ³	100 %	98,7 %	100 %	97,4 %
Serokonversionsfaktor ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹dag 42 ATP-immunogenicitetskohort;

²dag 42 ATP-immunogenicitetskohort för specifik ålderskategori;

³serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer på $\geq 1:40$ efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning efter vaccinationen;

⁴serokonversionsfaktor: förhållandet mellan reciprocal HI-titer efter vaccinationen och reciprocal HI-titer före vaccinationen (dag 0).

Försökspersoner i D-Pan-H5N1-032 följdes upp efter 6 månader för kontroll av varaktigheten av immunsvaret mot den homologa stammen A/Indonesia/05/2005 och den heterologa stammen A/Turkey/01/2005. Serokonversionsfrekvenserna dag 182 hos barn i åldern 3 till < 18 år var följande:

anti-HA-antikropp	Immunsvär mot A/Indonesia/05/2005		Immunsvär mot A/Turkey/01/2005	
	0, 21-dagarsschema		0, 21-dagarsschema	
	Dag 182 n ¹ =155		Dag 182 n ¹ =155	
	3 till <10 år n ² =79	10 till <18 år n ² =76	3 till <10 år n ² =79	10 till <18 år n ² =76
Serokonversionsfrekvens ³	83,5 %	73,7 %	55,7 %	40,8 %
Serokonversionsfaktor ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹dag 42 ATP-immunogenicitetskohort;

²dag 42 ATP-immunogenicitetskohort för specifik ålderskategori;

³serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer på $\geq 1:40$ efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning efter vaccinationen;

⁴serokonversionsfaktor: förhållandet mellan reciprocal HI-titer efter vaccinationen och reciprocal HI-titer före vaccinationen (dag 0).

Efter primärvaccination med två doser om 0,25 ml innehållande stammen A/Indonesia/2005-(H5N1), gavs en boosterdos av D-H5N1 innehållande A/Turkey/2005/HA månad 6 till barn i åldern 3 till < 18 år (D-PAN-H5N1-032). Antikroppsimmunogenicitet efter booster och varaktighet av antikroppar mot A/Indonesia/05/2005 efter boosterdos utvärderades 10 dagar (dag 192) respektive 6 månader (dag 364) efter boosterdosen. Serokonversionsfrekvenser och serokonversionsfaktorer vid dessa tidpunkter var följande:

anti-HA-antikropp	Immunsvär mot A/Indonesia/05/2005 ¹	
	Dag 192 n ¹ =127	
	3 till <10 år n ² =68	10 till <18 år n ² =59
Serokonversionsfrekvens ⁵	100 %	100 %
Serokonversionsfaktor ⁶	142,6	94,4
	Dag 364 n ¹ =151	
	3 till <10 år n ⁴ =79	10 till <18 år n ⁴ =72
Serokonversionsfrekvens ⁵	100 %	100 %
Serokonversionsfaktor ⁶	42,4	30,4

¹månad 6 ATP-immunogenicitetskohort;

²månad 6 ATP-immunogenicitetskohort för specifik ålderskategori;

³månad 12 ATP-immunogenicitetskohort;

⁴månad 12 ATP-immunogenicitetskohort för specifik ålderskategori;

⁵serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer på $\geq 1:40$ efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning;

⁶serokonversionsfaktor: förhållandet mellan reciprocal HI-titer efter vaccinationen och reciprocal HI-titer före vaccinationen (dag 0).

Liknande immunogenicitetsresultat för primärvaccination erhöles i en klinisk studie (D-PAN-H5N1-009) utförd på 102 barn i åldern 3 till 5 och 6 till 9 år som fick 2 doser om 0,25 ml av Adjuvanrix innehållande A/Vietnam/1194/2004. Denna studie utvärderade dessutom varaktigheten mot homolog A/Vietnam/1194/2004 upp till 24 månader efter den andra dosen; seroprotektionsfrekvens var 38,3 % för 3-5-åringar och 22,9 % för 6-9-åringar månad 24. Svar i form av korsreaktiva antikroppar mot den heterologa stammen A/Indonesia/05/2005 observerades också och varade, även om det avtog, i upp till 24 månader efter den andra dosen.

Data från icke-kliniska studier

Förmågan att inducera skydd mot homologa och heterologa vaccinstammar utvärderades icke-kliniskt i "challenge"-modeller på illrar.

I varje experiment vaccinerades fyra grupper om 6 illrar intramuskulärt med ett AS03-adjuvanterat vaccin innehållande HA från H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). I "challenge"-försök testades doser om 15, 5, 1,7 eller 0,6 mikrogram HA på homologa stammar och doser om 15, 7,5, 3,8 eller 1,75 mikrogram på heterologa stammar. I kontrollgrupperna fanns illrar som vaccinerats med enbart adjuvans, med icke-adjuvanterat vaccin (15 mikrogram HA) eller med fosfatbuffrad saltlösning. Illrarna vaccinerades dag 0 och dag 21 och fick dag 49 en letal dos av antingen homologt H5N1/A/Vietnam/1194/04 eller heterologt H5N1/A/Indonesia/5/05 intratrakealt. Av de djur som fick adjuvanterat vaccin erhöles 87% respektive 96% ett skydd mot den letala homologa respektive heterologa dosen. Virusutsöndringen i de övre luftvägarna minskade också hos de djur som

vaccinerats, jämfört med kontrollgrupperna, vilket tyder på minskad risk för virusöverföring. Samtliga djur i kontrollgruppen utan adjuvans, liksom i kontrollgruppen med adjuvans avled eller erhöj dödshjälp eftersom de var döende 3-4 dagar efter det att de fick den letala dosen.

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel av vetenskapliga skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera denna SPC om det är nödvändigt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse icke-kliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid akut eller upprepad dos, lokal tolerans, kvinnlig fertilitet, embryonal-/fosterutveckling och toxicitet efter födsel (fram till slutet av amningsperioden) visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Injektionsflaskan med suspension:

Polysorbat 80
Oktoxinol 10
Tiomersal
Natriumklorid (NaCl)
Dinatriumvätefosfat-dodekahydrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$)
Kaliumdivätefosfat (KH_2PO_4)
Kaliumklorid (KCl)
Magnesiumkloridhexahydrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$)
Vatten för injektionsvätskor

Injektionsflaskan med emulsion:

Natriumklorid (NaCl)
Dinatriumvätefosfat (Na_2HPO_4)
Kaliumdivätefosfat (KH_2PO_4)
Kaliumklorid
Vatten för injektionsvätskor

För adjuvans, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

5 år.

Används inom 24 timmar efter beredning. Det färdigberedda vaccinet är kemiskt och fysikaliskt stabilt i 24 timmar vid 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förpackning innehåller:

- en förpackning om 10 injektionsflaskor (typ I-glas) à 2,5 ml suspension med butylgummipropp
- en förpackning om 10 injektionsflaskor (typ I-glas) à 2,5 ml emulsion med butylgummipropp.

Efter blandning av 1 injektionsflaska med suspension (2,5 ml) med 1 injektionsflaska med emulsion (2,5 ml) erhålls en volym motsvarande 10 doser vaccin (5 ml).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Adjupanrix består av två behållare:

Suspension: flerdosflaska innehållande antigen

Emulsion: flerdosflaska innehållande adjuvans

Före användning ska de två komponenterna blandas.

Instruktioner för beredning och administrering av vaccinet

1. Före blandning ska de två komponenterna, emulsion (adjuvans) och suspension (antigen), uppnå rumstemperatur (under minst 15 minuter). Varje injektionsflaska ska skakas och inspekteras visuellt avseende eventuella främmande partiklar och/eller onormalt utseende. Om någotdera av ovanstående upptäcks (inklusive gummipartiklar från proppen), bered inte vaccinet.
2. Blanda vaccinet genom att dra upp hela innehållet i flaskan med adjuvans med hjälp av en 5 ml spruta och tillsätts detta till injektionsflaskan med antigen. Det rekommenderas att förse sprutan med en 23-G nål. Om denna storlek på nål dock inte skulle finnas tillgänglig så kan en 21-G nål användas. Injektionsflaskan med adjuvanset bör hållas uppochnervänd för att underlätta att hela innehållet dras upp.
3. Skaka flaskan väl efter blandningen av adjuvans och antigen. Det färdigberedda vaccinet ska vara en vitaktig till gulaktig, homogen, mjölkig vätskeemulsion. Om avvikelser observeras, administrera inte vaccinet.
4. Volymen i Adjupanrix injektionsflaska är efter blandning minst 5 ml. Vaccinet bör ges i enlighet med doseringsrekommendationerna (se avsnitt 4.2).
5. Injektionsflaskan ska skakas och inspekteras visuellt avseende främmande partiklar och/eller onormalt utseende före vaccination. Om någotdera av ovanstående upptäcks (inklusive gummipartiklar från proppen), administrera inte vaccinet.
6. Varje vaccindos om 0,5 ml eller 0,25 ml eller 0,125 ml dras upp i en injektionsspruta med lämplig gradering och ges intramuskulärt. Det rekommenderas att förse sprutan med en nålstorlek som inte är större än 23-G.
7. Efter beredning ska vaccinet användas inom 24 timmar. Det färdigberedda vaccinet kan antingen förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C) eller i rumstemperatur vid högst 25 °C. Om det färdigberedda vaccinet förvaras i kylskåp bör det uppnå rumstemperatur (under minst 15 minuter) före varje uppdragning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/578/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 19 oktober 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 31 juli 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN OCH
TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER RESTRIKTIONER FÖR LEVERANS OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

GlaxoSmithKline Biologicals SA
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgien

B. VILLKOR ELLER RESTRIKTIONER FÖR LEVERANS OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

Adjupanrix får endast säljas när en officiell WHO/EU-deklaration om en influensapandemi föreligger, på villkor att innehavaren av godkännandet för försäljning av Adjupanrix tar vederbörlig hänsyn till den officiellt deklarerade pandemistammen.

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsats**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EC, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsats föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella efterföljande uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

När inte en pandemi föreligger kommer normala PSUR intervall och format att följas, med en specifik genomgång av oönskade händelser av särskilt intresse (Adverse Event of Special Interest, AESI) och eventuella oönskade händelser för adjuvanset. Detta bör inkludera data från pågående studier eller faktisk användning (om möjligt) av stammar för pandemisk beredskap och all relevant säkerhetsdata för adjuvanssystemet.

För att effektivt övervaka säkerhetsprofilen för Adjupandix under en officiellt deklarerad H5N1-influensapandemi, kommer GSK Biologicals att utarbeta månadsvisa förenklade PSUR, åtföljda av en sammanfattning av vaccindistributionen, så som beskrivs i CHMP:s rekommendationer för farmakoviligansplaner för vacciner mot pandemisk influensa (EMA/359381/2009). Utarbetandet och inlämnandet av säkerhetsrapporterna beskrivs nedan.

Syften med förenklad PSUR

Syften med förenklad PSUR, enligt CHMP:s anvisningar, inkluderar följande:

- Att informera tillsynsmyndigheterna om de biverkningsrapporter som har inkommit inom en förspecifierad tidsperiod och som kan ha störst betydelse för risk-nyttabalansen under en pandemi.
- Att flagga för preliminära säkerhetsproblem och prioritera dem för fortsatt utvärdering inom en lämplig tidsram.

Intervall för insändande

- Tidräkningen ska starta från första måndagen efter leverans av vaccinets första tillverkningssats.
- Första registreringsstopp för data är 28 dagar senare.
- Rapporter ska inlämnas senast dag 43 (15 dagar efter registreringsstoppet för data) enligt överenskommelse med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) under H5N1-influensapandemin, eftersom dag 14 efter registreringsstoppet för data alltid infaller på en söndag. Rapporter ska inlämnas månadsvis under pandemins första 6 månader.
- Intervallen ska utvärderas av GSK Biologicals och (Co)-rapportören med 6-månaders intervall.

Format av förenklad PSUR

Rapporten ska innehålla följande tabeller med insamlade data i det format som specificeras i CHMP:s rekommendationer (EMA/359381/2009) i följande listade ordning:

1. En översikt av alla spontana rapporter per land, stratifierade efter typ av rapport (medicinskt fastställd eller ej medicinskt fastställd) och allvarlighetsgrad under rapporteringsperioden och kumulativt.
2. En översikt av alla spontant rapporterade biverkningar efter organsystemklass (SOC), High Level Term (HLT) och föredragen term (Preferred Term, PT), stratifierade efter typ av rapport (medicinskt fastställd eller ej medicinskt fastställd) vilken ska inkludera antal fall med dödlig utgång under rapporteringsperioden och kumulativt.
3. Önskad händelser av särskilt intresse (AESI) stratifierade efter typ av rapport (medicinskt fastställd eller ej medicinskt fastställd). AESI definieras enligt följande:

- Neuritis	PT "Neuritis"
- Convulsion	narrow standardised MedDRA query (SMQ) "Convulsions"
- Anaphylaxis:	narrow SMQ "Anaphylactic reaction" and narrow SMQ "Angioedema"
- Encephalitis:	narrow SMQ "Non-infectious encephalitis"
- Vasculitis:	narrow SMQ "Vasculitis"
- Guillain-Barré syndrome:	narrow SMQ "Guillain-Barré syndrome" (PT: "Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy" och "Demyelinating polyneuropathy" ska anges i kategorin "Demyelination").
- Demyelination:	narrow SMQ "Demyelination" (eftersom GBS även är inkluderat i denna SMQ, kommer det att ske en överlappning av antalet fall för dessa två kategorier).
- Bell's palsy:	PT "Bell's Palsy"
- Narcolepsy:	PT Narcolepsy; SMQ "Convulsions", SMQ "Generalised convulsive seizures following immunisation", SMQ "Immune-mediated/autoimmune disorders"
- Autoimmune hepatitis:	PT "Autoimmune hepatitis", SMQ "Immune-mediated autoimmune disorders"

- Increased concentrations of hepatic enzymes:
PT "Hepatic enzyme increased", SMQ
"Liver related investigations, signs and symptoms"
 - Potential immune-mediated diseases:
GSKMQ_pIMD
4. Allvarliga biverkningar som inte finns i någon förteckning (SOC, HLT, PTs) stratifierade efter typ av rapport (medicinskt fastställd eller ej medicinskt fastställd) under rapporteringsperioden och kumulativt.
 5. Alla spontana biverkningar indelade i åldersgrupper per SOC, HLT och PT stratifierade efter typ av rapport (medicinskt fastställd eller ej medicinskt fastställd) under rapporteringsperioden och kumulativt. Följande åldersgrupper kommer att användas: <2 år, 2-8 år, ≥9 år och okänd ålder.
 6. Alla spontana biverkningar (SOC, HLT, PT) som förekommer hos gravida, stratifierade efter typ av rapport (medicinskt fastställd eller ej medicinskt fastställd) under rapporteringsperioden och kumulativt.

Följande principer skall följas vid framtagande av data:

- Tabell 1 i PSUR ska baseras på antalet rapporter, medan alla andra tabeller ska baseras på antalet reaktioner (presenterade på föredragen term-nivå, ordnade efter organsystemklass [SOC] och High Level Term [HLT]).
- Alla tabeller ska baseras på generiska och inte produktspecifika data, utifrån antagandet att produktnamnet inte lämnas i en signifikant andel av fallen. Produktspecifika data ska utvärderas under signalutvärderingen.
- "Kumulativt" betyder alla biverkningar sedan vaccinet började användas.
- Alla ej medicinskt fastställda incidenter ska utgöras av de som hade matats in i GSK:s världsomspännande databas (kallad ARGUS) vid registreringsstoppet för data. De som ännu inte har lagts in ska rapporteras i de kommande PSURerna.
- "Allvarlig" avser allvarlighetsgraden enligt regulatoriska kriterier baserade på utfallen; denna definition ska användas i samtliga tabeller.
- CIOM I-blanketter för dödliga fall och rapporter om GBS ska lämnas i bilagor.

En kort sammanfattning ska lämnas i vilken det totala antalet nya biverkningsrapporter sedan den senaste förenklade PSURen anges, bekräftade signaler och problemområden beskrivs, signalutvärdering prioriteras (i händelse av flera signaler) och lämpliga tidsramar för insändandet av en fullständig signalutvärderingsrapport anges.

Signaler avseende gravida kvinnor ska sammanfattas i en tabell som ska inkludera följande data: gestationsålder vid tidpunkten för vaccination, gestationsålder vid tidpunkten för biverkningen, biverkning samt utfall.

Sammanfattning av vaccindistributionen

För att sätta säkerhetsrapporten i ett sammanhang, ska en sammanfattning av distributionen av vaccinet tillhandahållas och innehålla uppgifter om antalet vaccindoser som distribuerats i:

- i) EU:s medlemsländer under rapporteringsperioden per batchnummer,
- ii) EU:s medlemsländer kumulativt och
- iii) resten av världen.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14(8) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodag
Under pandemin ska sökanden samla in data om klinisk säkerhet och effekt för det pandemiska vaccinet och insända denna information till CHMP för utvärdering.	Implementering beror på när vaccinet distribueras efter att den första pandemin inträffat.
Under pandemin ska sökanden genomföra en prospektiv kohortstudie i enlighet med farmakovigilansplanen.	Implementering beror på när vaccinet distribueras efter att den första pandemin inträffat.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
FÖRPACKNING INNEHÅLLANDE 1 FÖRPACKNING OM 10 INJEKTIONSFLASKOR
MED SUSPENSION OCH 1 FÖRPACKNING OM 10 INJEKTIONSFLASKOR MED
EMULSION**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adjupanrix suspension och emulsion till injektionsvätska, emulsion
Pandemiskt influensavaccin (H5N1) (spjälkat virus, inaktiverat, med adjuvans)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Efter blandning erhålls en dos (0,5 ml) som innehåller:

Inaktiverat, spjälkat influensavirus, innehållande antigen motsvarande:

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

Adjuvans AS03 innehåller skvalen, DL- α -tokoferol och polysorbat 80

* hemagglutinin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Polysorbat 80
Oktoxinol 10
Tiomersal
Natriumklorid (NaCl)
Dinatriumvätefosfat-dodekahydrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$)
Dinatriumvätefosfat (Na_2HPO_4)
Kaliumdivätefosfat (KH_2PO_4)
Kaliumklorid (KCl)
Magnesiumkloridhexahydrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$)
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Suspension och emulsion till injektionsvätska, emulsion

10 injektionsflaskor: suspension (antigen)

10 injektionsflaskor: emulsion (adjuvans)

Efter blandning av 1 injektionsflaska med suspension (2,5 ml) med 1 injektionsflaska med emulsion (2,5 ml) erhålls en volym motsvarande **10 doser** à 0,5 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intramuskulär användning
Skakas före användning
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Suspensionen och emulsionen ska blandas före administrering

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

Får ej frysas

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Kasseras in enlighet med lokala föreskrifter

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/578/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN
FÖRPACKNING OM 10 INJEKTIONSFLASKOR MED SUSPENSION**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Suspension till injektionsvätska, emulsion för Adjupanrix

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Inaktiverat, spjälkat influensavirus, innehållande antigen* motsvarande
3,75 mikrogram hemagglutinin/dos

*Antigen: A/VietNam/1194/2004 (H5N1) -liknande stam (NIBRG-14)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Polysorbat 80

Oktoxinol 10

Tiomersal

Natriumklorid

Dinatriumvätefosfat-dodekahydrat

Kaliumdivätefosfat

Kaliumklorid

Magnesiumkloridhexahydrat

Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Antigen injektionsvätska, suspension

10 injektionsflaskor: suspension

2,5 ml/injektionsflaska

Efter blandning med adjuvans-emulsion: **10 doser** à 0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intramuskulär användning

Skakas före användning

Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Suspensionen ska endast blandas med adjuvans-emulsion före administrering

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

Får ej frysas

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

GSK Biologicals SA, Rixensart, Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/578/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN
FÖRPACKNING OM 10 INJEKTIONSFLASKOR MED EMULSION**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emulsion till injektionsvätska, emulsion för Adjupanrix

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Innehåll: Adjuvans AS03 innehåller skvalen (10,69 milligram), DL- α -tokoferol (11,86 milligram) och polysorbat 80 (4,86 milligram)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:
Natriumklorid
Dinatriumvätefosfat
Kaliumdivätefosfat
Kaliumklorid
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Adjuvans-injektionsvätska, emulsion
10 injektionsflaskor: emulsion
2,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intramuskulär användning
Skakas före användning
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Emulsionen ska endast blandas med antigen-suspension före administrering

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

GSK Biologicals SA, Rixensart, Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/578/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED SUSPENSION

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Antigen-suspension för Adjupanrix
A/VietNam/1194/2004 (H5N1)-liknande stam (NIBRG-14)
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Blandas med adjuvans-emulsionen före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP
Det färdigberedda vaccinet ska användas inom 24 timmar och förvaras vid högst 25 °C.
Datum och tidpunkt för beredning:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

2,5 ml
Efter blandning med adjuvans-emulsion: 10 doser à 0,5 ml

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Ljuskänsligt

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED EMULSION

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Adjuvans-emulsion för
Adjupanrix
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Tillsätts antigen-suspensionen före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

2,5 ml

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Ljuskänsligt

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Adjupanrix, suspension och emulsion till injektionsvätska, emulsion Pandemiskt influensavaccin (H5N1) (spjälkat virus, inaktiverat, med adjuvans)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta vaccin. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta vaccin har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra.
- Om du får några biverkningar tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Adjupanrix är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Adjupanrix
3. Hur du får Adjupanrix
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Adjupanrix ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Adjupanrix är och vad det används för

Vad Adjupanrix är och vad det används för

Adjupanrix är ett vaccin som används som profylax mot influensa i en officiellt deklarerad pandemisituation.

Pandemisk influensa är en typ av influensa som inträffar med olika långa mellanrum, från mindre än 10 år till många årtionden. Den sprider sig då snabbt över världen. Tecken på en pandemisk influensa liknar dem vid ”vanlig” influensa men kan vara allvarligare.

Hur Adjupanrix fungerar

När en person får vaccinet tillverkar kroppens naturliga försvarssystem (immunsystemet) sitt eget skydd (antikroppar) mot sjukdomen. Inget av innehållsämnen i vaccinet kan orsaka influensa.

Liksom för alla vacciner kan det hända att inte Adjupanrix ger fullgott skydd åt alla vaccinerade personer.

2. Vad du behöver veta innan du får Adjupanrix

Adjupanrix ska inte ges:

- Om du tidigare har fått en plötslig livshotande allergisk reaktion mot något av innehållsämnen i detta vaccin (se avsnitt 6) eller mot något annat som kan finnas i mycket små mängder, t ex ägg- och kycklingprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat (antibiotika) eller natriumdeoxikolat.
 - Tecken på en allergisk reaktion kan vara kliande hudutslag, andningssvårigheter och svullnad av ansikte eller tunga.
 - I en pandemisk situation kan du emellertid ändå få vaccinet, under förutsättning att det finns möjlighet till akutvård om du får en allergisk reaktion.

Adjupanrix ska inte ges om något av ovanstående stämmer in på dig.

Om du är osäker, tala med din läkare eller sjuksköterska innan du får detta vaccin.

Varningar och försiktighet:

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Adjupanrix:

- om du har haft någon annan allergisk reaktion än en plötslig livshotande allergisk reaktion mot något av innehållsämnen i Adjupanrix (se avsnitt 6) eller mot tiomersal, ägg- och kycklingprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat (antibiotika) eller mot natriumdeoxikolat.
- om du har en svår infektion med hög feber (över 38 °C). I så fall skjuts vaccinationen vanligtvis upp tills du känner dig bättre. En lättare infektion som förkylning bör inte innebära något problem, men din läkare kommer att avgöra om du ska låta vaccinera dig med Adjupanrix.
- om du har problem med immunsystemet, eftersom du då kanske får ett sämre skydd av vaccinet.
- om du har tagit ett blodprov för att upptäcka infektion med vissa virustyper. Under de första veckorna efter vaccination med Adjupanrix kan felaktiga resultat fås. Tala om för läkaren som begärt testen att du nyligen fått Adjupanrix.
- om du har problem med blödningar eller om du lätt får blåmärken.

Svimning kan förekomma efter, eller även före, all nålinjektion. Tala därför om för läkaren eller sjuksköterskan om du har svimmat vid tidigare injektion.

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Adjupanrix om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), eftersom en vaccination kanske inte kan rekommenderas eller behöver uppskjutas.

Barn < 6 år

Om ditt barn får vaccinet ska du vara medveten om att biverkningarna kan bli mer intensiva efter den andra dosen, särskilt feber över 38 °C. Det rekommenderas därför att mäta kroppstemperaturen och att vidta åtgärder för att sänka febern (såsom att ge paracetamol eller andra läkemedel som verkar febernedsättande) efter varje dosering.

Andra läkemedel och Adjupanrix

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel eller om du nyligen har fått ett annat vaccin.

Tala i synnerhet om för läkare eller sjuksköterska om du behandlas med andra läkemedel (som kortikosteroider eller kemoterapi mot cancer) som påverkar immunsystemet. Adjupanrix kan ändå ges, men det kan hända att du svarar dåligt på vaccinet.

Adjupanrix är inte avsedd att ges samtidigt med vissa andra vacciner, men om detta skulle bli nödvändigt kommer det andra vaccinet att injiceras i den andra armen. De biverkningar som eventuellt kan förekomma kan vara allvarligare.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa av de biverkningar som nämns i avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”, kan påverka din förmåga att framföra fordon eller använda verktyg eller maskiner. Du bör avvakta och se hur Adjupanrix påverkar dig innan du kör bil och använder maskiner.

Adjupanrix innehåller tiomersal

Adjupanrix innehåller tiomersal som ett konserveringsmedel och det är möjligt att du kan få en allergisk reaktion. Tala om för din läkare om du eller ditt barn har några kända allergier.

Adjupanrix innehåller natrium och kalium

Adjupanrix innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) och mindre än 1 mmol kalium (39 mg) per dos. Det är nästintill natrium- och kaliumfritt.

Adjupanrix innehåller polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 5 milligram polysorbat 80 per dos. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du eller ditt barn har några kända allergier.

3. Hur du får Adjupanrix

Vuxna i åldern 18 år och äldre

- Från 18 års ålder: du kommer att få två doser av Adjupanrix (vardera 0,5 ml). Den andra dosen bör ges efter ett intervall om minst tre veckor och upp till tolv månader efter den första dosen.
- Från 80 års ålder: du kan komma att få två dubbla injektioner av Adjupanrix. De första två injektionerna ska ges vid ett utsatt datum och de andra två injektionerna ska företrädesvis ges 3 veckor senare.

Barn i åldern 6 månader till < 36 månader

Ditt barn kommer att få två doser (vardera 0,125 ml, dvs. en fjärdedel vuxendos per injektion) av Adjupanrix. Den andra dosen ska företrädesvis ges minst tre veckor efter den första dosen.

Barn och ungdomar i åldern 36 månader till < 18 år

Ditt barn kommer att få två doser (vardera 0,25 ml, dvs. halva vuxendosen per injektion) av Adjupanrix. Den andra dosen ska företrädesvis ges minst tre veckor efter den första dosen.

En läkare eller sjuksköterska ger dig Adjupanrix.

- Vaccinet kommer att ges som en injektion i en muskel.
- Vaccinet ges vanligen i överarmen.
- Om dubbla doser ges ska den andra injektionen ges i motsatt arm.

Om du har ytterligare frågor om detta vaccin, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta vaccin orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan inträffa med detta vaccin:

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner som kan leda till allvarlig sänkning av blodtrycket. Om detta inte behandlas kan det leda till chock. Läkare är medvetna om att detta kan hända och har akutvård tillgänglig om så skulle behövas.

Andra biverkningar

Biverkningar som förekom hos vuxna $\geq$ 18 år

Mycket vanliga: kan inträffa hos fler än 1 person av 10

- huvudvärk
- trötthet
- smärta, rodnad, svullnad eller en lokal förhårdnad vid injektionsstället
- feber
- muskelvärk, ledvärk

Vanliga: kan inträffa hos färre än 1 person av 10

- värmekänsla, klåda eller blåmärke vid injektionsstället
- ökad svettning, frossa, influensaliknande symtom
- svullna körtlar i halsen, armhålan eller ljumsken

Mindre vanliga: kan inträffa hos färre än 1 person av 100

- stickningar eller domningar i händerna eller fötterna
- sömnighet
- yrsel
- diarré, kräkningar, magont, illamående
- klåda, utslag
- allmän sjukdomskänsla
- sömnlöshet

Biverkningar som förekom hos barn i åldern 6 till <36 månader

Mycket vanliga (dessa kan förekomma i samband med fler än 1 av 10 doser av vaccinet):

- magtarmsymtom (t.ex. diarré och kräkningar)
- minskad aptit
- sömnighet
- smärta vid injektionsstället
- feber
- irritabilitet/kinkighet

Vanliga (dessa kan förekomma i samband med upp till 1 av 10 doser av vaccinet):

- rodnad och svullnad vid injektionsstället

Mindre vanliga (dessa kan förekomma i samband med upp till 1 av 100 doser av vaccinet):

- (hård) knöl, sårskorpa, blåmärke och eksem vid injektionsstället
- svullet ansikte
- hudutslag, inklusive röda fläckar
- nässelutslag

Biverkningar som förekom hos barn i åldern 3 till < 6 år

Mycket vanliga (dessa kan förekomma i samband med fler än 1 av 10 doser av vaccinet):

- minskad aptit
- sömnighet
- smärta vid injektionsstället
- irritabilitet/kinkighet

Vanliga (dessa kan förekomma i samband med upp till 1 av 10 doser av vaccinet):

- magtarmsymtom (t.ex. illamående, diarré, kräkningar och magont)
- feber
- rodnad och svullnad vid injektionsstället.

Mindre vanliga (dessa kan förekomma i samband med upp till 1 av 100 doser av vaccinet):

- huvudvärk
- hudutslag

- muskelvärk
- trötthet
- frossa
- blåmärken och klåda vid injektionsstället

Biverkningar som förekom hos barn i åldern 6 till < 18 år

Mycket vanliga (dessa kan förekomma i samband med fler än 1 av 10 doser av vaccinet):

- huvudvärk
- muskelvärk
- ledvärk
- smärta vid injektionsstället
- trötthet

Vanliga (dessa kan förekomma i samband med upp till 1 av 10 doser av vaccinet):

- magtarmsymtom (t.ex. illamående, diarré, kräkningar, magont)
- överdriven svettning
- feber
- rodnad och svullnad vid injektionsstället
- frossa

Mindre vanliga (dessa kan förekomma i samband med upp till 1 av 100 doser av vaccinet):

- minskad aptit
- irritabilitet/kinkighet
- sömnighet
- domningar
- yrsel
- svimning
- skakningar
- hudutslag
- hudsår
- muskoleskeletal stelhet
- klåda vid injektionsstället
- smärta i armhålan
-

Hos barn i åldern 3 till 9 år observerades även följande biverkningar: blåmärke, frossa och ökad svettning.

Följande biverkningar har inträffat med H1N1-vaccin innehållande AS03. Dessa biverkningar kan inträffa även med Adjupanrix. Om någon av dessa biverkningar inträffar, kontakta omedelbart läkare eller sjuksköterska:

- allergiska reaktioner som kan leda till allvarlig sänkning av blodtrycket som, om det inte behandlas, kan leda till chock. Läkare är medvetna om att detta kan hända och har akutvård tillgänglig om så skulle behövas.
- kramper
- generella hudreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber).

Följande biverkningar har inträffat de närmaste dagarna eller veckorna efter vaccination med vacciner som rutinmässigt ges varje år för att förhindra influensa. De kan även inträffa med Adjupanrix. Om någon av följande biverkningar inträffar, kontakta omedelbart din läkare eller sjuksköterska.

Mycket sällsynta: kan inträffa hos färre än 1 person av 10 000

- neurologiska störningar såsom inflammation i centrala nervsystemet (encefalomyelit), nervinflammation (neurit) och en typ av förlamning som kallas Guillain-Barrés syndrom
- kärlinflammation (vaskulit), som kan orsaka hudutslag, ledvärk och njurproblem.

Sällsynta: kan inträffa hos färre än 1 person av 1 000

- svår stickande eller dunkande smärta utmed en eller flera nervbanor
- minskat antal blodplättar, vilket kan orsaka blödning eller blåmärken.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Adjupanrix ska förvaras

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

Före beredning av vaccinet:

Använd inte suspensionen och emulsionen efter utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

Efter beredning av vaccinet:

Det färdigberedda vaccinet ska användas inom 24 timmar och förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **Aktiv substans:**

Spjälkat influensavirus, inaktiverat, innehållande antigen* motsvarande:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1)-liknande stam (NIBRG-14) 3,75 mikrogram** per 0,5 ml

*odlat i ägg

** uttryckt i mikrogram hemagglutinin

Detta vaccin överensstämmer med WHO:s rekommendation och EUs beslut angående pandemi.

- **Adjuvans:**

Vaccinet innehåller ett adjuvans AS03. Detta adjuvans innehåller skvalen (10,69 milligram), DL- α -tokoferol (11,86 milligram) och polysorbat 80 (4,86 milligram). Adjuvans används för att förstärka kroppens immunsvaret på vaccinet.

- **Övriga innehållsämnen:**

Polysorbat 80, oktoxinol 10, tiomersal, natriumklorid (NaCl), dinatriumvätefosfat-dodekahydrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$), dinatriumvätefosfat (Na_2HPO_4), kaliumdivätefosfat (KH_2PO_4), kaliumklorid (KCl), magnesiumkloridhexahydrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$), vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Suspensionen är en färglös, ljus, svagt grumlig vätska.

Emulsionen är en vitaktig till gulaktig, homogen, mjölkig vätska.

Innan vaccinet ges ska de två komponenterna blandas. Det färdigblandade vaccinet är en vitaktig till gulaktig, homogen, mjölkig vätskeemulsion.

En förpackning med Adjupanrix innehåller:

- en förpackning om 10 injektionsflaskor med 2,5 ml suspension (antigen)
- en förpackning om 10 injektionsflaskor med 2,5 ml emulsion (adjuvans)

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgien

Ytterligare upplysningar om detta vaccin kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals 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 Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel av vetenskapliga skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera information till användaren om det är nödvändigt.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu/>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Adjupanrix består av två behållare:

Suspension: flerdosflaska innehållande antigen

Emulsion: flerdosflaska innehållande adjuvans

Före användning ska de två komponenterna blandas.

Instruktioner för beredning och administrering av vaccinet:

1. Före blandning ska de två komponenterna, emulsion (adjuvans) och suspension (antigen), uppnå rumstemperatur (under minst 15 minuter). Varje injektionsflaska ska skakas och inspekteras visuellt avseende eventuella främmande partiklar och/eller onormalt utseende. Om någotdera av ovanstående upptäcks (inklusive gummipartiklar från proppen), bered inte vaccinet.
2. Vaccinet blandas genom att dra upp hela innehållet i flaskan med adjuvans med hjälp av en 5 ml spruta och tillsätts detta till injektionsflaskan med antigen. Det rekommenderas att förse sprutan med en 23-G nål. Om denna storlek på nål dock inte skulle finnas tillgänglig så kan en 21-G nål användas. Injektionsflaskan med adjuvanset bör hållas uppochnervänd för att underlätta att hela innehållet dras upp.
3. Skaka flaskan väl efter blandningen av adjuvans och antigen. Det färdigberedda vaccinet ska vara en vitaktig till gulaktig, homogen, mjölkig vätskeemulsion. Om avvikelser observeras, administrera inte vaccinet.
4. Volymen i Adjupanrix injektionsflaska är efter blandning minst 5 ml. Vaccinet bör ges i enlighet med doseringsrekommendationerna (se avsnitt 3 "Hur du får Adjupanrix").
5. Injektionsflaskan ska skakas och inspekteras visuellt avseende främmande partiklar och/eller onormalt utseende före vaccination. Om någotdera av ovanstående upptäcks (inklusive gummipartiklar från proppen), administrera inte vaccinet.
6. Varje vaccindos om 0,5 ml eller 0,25 ml eller 0,125 ml dras upp i en injektionsspruta med lämplig gradering och ges intramuskulärt. Det rekommenderas att förse sprutan med en nålstorlek som inte är större än 23-G.
7. Efter beredning ska vaccinet användas inom 24 timmar. Det färdigberedda vaccinet kan antingen förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C) eller i rumstemperatur vid högst 25 °C. Om det färdigberedda vaccinet förvaras i kylskåp bör det uppnå rumstemperatur (under minst 15 minuter) före varje uppdragning.

Vaccinet ska inte ges intravaskulärt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.