

<

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

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vaxelis, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

Difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en *Haemophilus* type b geconjugeerd vaccin (geadsorbeerd).

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dosis (0,5 ml) bevat:

Difterietoxoïd <sup>1</sup>	niet minder dan 20 IE
Tetanustoxoïd <sup>1</sup>	niet minder dan 40 IE
<i>Bordetella pertussis</i> antigenen <sup>1</sup>	
Pertussistoxoïd (PT)	20 microgram
Filamenteus hemagglutinine (FHA)	20 microgram
Pertactine (PRN)	3 microgram
Fimbriae type 2 en 3 (FIM)	5 microgram
Hepatitis B oppervlakteantigeen <sup>2,3</sup>	10 microgram
Poliovirus (geïnactiveerd) <sup>4</sup>	
Type 1 (Mahoney)	40 D-antigeeneenheden <sup>5</sup>
Type 2 (MEF-1)	8 D-antigeeneenheden <sup>5</sup>
Type 3 (Saukett)	32 D-antigeeneenheden <sup>5</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide (Polyribosylribitolfosfaat)	3 microgram
Geconjugeerd aan meningokokkeneiwit <sup>2</sup>	50 microgram

<sup>1</sup> geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (0,17 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>2</sup> geadsorbeerd aan amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat (0,15 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) door middel van recombinant-DNA-techniek

<sup>4</sup> geproduceerd in VERO-cellen

<sup>5</sup> of equivalente hoeveelheid antigeen bepaald aan de hand van een geschikte immunochemische methode.

Het vaccin kan sporen bevatten van glutaaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine en polymyxine B, die worden gebruikt tijdens het fabricageproces (zie rubriek 4.3).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Homogene, troebele, witte tot gebroken witte suspensie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Vaxelis (DTaP-HB-IPV-Hib) is geïndiceerd voor primaire en boostervaccinatie bij baby's en peuters vanaf een leeftijd van zes weken tegen difterie, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis en invasieve ziekten veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b (Hib).

Het gebruik van Vaxelis dient te gebeuren in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Primaire vaccinatie:

Het primaire vaccinatieschema bestaat uit twee of drie doses, met een interval van ten minste één maand tussen de doses. De eerste dosis mag worden gegeven vanaf een leeftijd van zes weken, in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

Wanneer er bij de geboorte een dosis hepatitis B-vaccin is toegediend, kan Vaxelis worden gebruikt voor aanvullende doses hepatitis B-vaccin vanaf de leeftijd van zes weken. Als er vóór deze leeftijd een tweede dosis hepatitis B-vaccin noodzakelijk is, dient monovalent hepatitis B-vaccin te worden gebruikt. Vaxelis kan worden gebruikt voor een gemengd immunisatieschema met een combinatie van hexavalente/pentavalente/hexavalente vaccins.

Boostervaccinatie:

Na een primair vaccinatieschema met twee of drie doses Vaxelis, moet minstens zes maanden na de laatste 'priming'-dosis een booster dosis worden gegeven. De booster dosis moet in overeenstemming met de officiële aanbevelingen worden toegediend. Er dient ten minste een dosis Hib-vaccin toegediend te worden.

#### *Andere pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Vaxelis bij baby's jonger dan zes weken zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over oudere kinderen (zie rubriek 4.8 en 5.1).

#### Wijze van toediening

Vaxelis mag uitsluitend worden toegediend via intramusculaire (i.m.) injectie. De aanbevolen injectieplaatsen zijn het anterolaterale gebied van het bovenbeen (deze plaats heeft de voorkeur bij kinderen in de leeftijd tot één jaar) of de deltaspier in de bovenarm.

Voor instructies over het gebruik, zie rubriek 6.6.

### 4.3 Contra-indicaties

Voorgeschiedenis van een anafylactische reactie na een eerdere toediening van Vaxelis of een vaccin met dezelfde componenten of bestanddelen.

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor restsporten (glutaaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine en polymyxine B).

Encefalopathie met onbekende oorzaak die optrad binnen zeven dagen na een eerdere vaccinatie met een pertussisbevattend vaccin. In deze gevallen moet vaccinatie tegen pertussis worden gestaakt en moet de vaccinatierreeks worden voortgezet met difterie-, tetanus-, hepatitis B-, poliomyelitis- en Hib-vaccins.

Niet-gestabiliseerde neurologische aandoeningen of niet-gestabiliseerde epilepsie: het pertussisvaccin mag niet worden toegediend tot er een behandelplan voor de aandoening is vastgesteld, de aandoening is gestabiliseerd en het voordeel duidelijk opweegt tegen de risico's.

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

Vaxelis voorkomt geen ziekte veroorzaakt door andere pathogenen dan *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis B-virus, poliovirus of *Haemophilus influenzae* type b. Er kan echter worden verwacht dat hepatitis D wordt voorkomen door immunisatie, aangezien hepatitis D (veroorzaakt door het delta-antigeen) uitsluitend optreedt in combinatie met een hepatitis B-infectie.

Vaxelis beschermt niet tegen hepatitis veroorzaakt door andere pathogenen, zoals het hepatitis A-, hepatitis C- en hepatitis E-virus, of door andere leverpathogenen.

Vanwege de lange incubatietijd van hepatitis B is het mogelijk dat er op het moment van vaccinatie sprake is van een niet herkende hepatitis B-infectie. In dergelijke gevallen beschermt het vaccin mogelijk niet tegen hepatitis B-infectie.

Vaxelis beschermt niet tegen infectieziekten veroorzaakt door andere typen *Haemophilus influenzae* dan type b of door andere micro-organismen die invasieve ziekten zoals meningitis of sepsis veroorzaken, waaronder *Neisseria meningitidis*.

Zoals bij alle vaccins is het mogelijk dat niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunrespons wordt opgewekt.

#### Voorafgaand aan immunisatie

Vaccinatie moet worden voorafgegaan door een beoordeling van de medische voorgeschiedenis van de betreffende persoon (met name eerdere vaccinaties en mogelijke bijwerkingen).

Net als bij alle injecteerbare vaccins, moet altijd direct adequate medische behandeling en toezicht beschikbaar zijn voor het geval zich na de toediening van het vaccin een anafylactische reactie voordoet (zie rubriek 4.3).

Zoals bij andere vaccins, dient de toediening van Vaxelis te worden uitgesteld bij kinderen die lijden aan matige tot ernstige acute ziekte, met of zonder koorts. De aanwezigheid van een lichte infectie en/of lichte koorts is geen contra-indicatie.

De beslissing om volgende doses van pertussisbevattende vaccins te geven, dient zorgvuldig te worden overwogen als een van de volgende verschijnselen is opgetreden na de toediening van een eerder pertussisbevattend vaccin:

- temperatuur van  $\geq 40,5$  °C binnen 48 uur na de vaccinatie die niet te wijten is aan een andere identificeerbare oorzaak;
  - collaps of een op shock lijkende toestand (hypotone, hyporesponsieve episode [HHE]) binnen 48 uur na de vaccinatie;
  - aanhoudend huilen gedurende  $\geq 3$  uur, dat zich voordoet binnen 48 uur na de vaccinatie;
  - convulsies (stuipen) met of zonder koorts, die zich voordoen binnen 3 dagen na de vaccinatie.
- Er kunnen omstandigheden zijn, zoals een hoge pertussisincidentie, waarin de potentiële voordelen

zwaarder wegen dan de eventuele risico's.

Als binnen zes weken na een eerdere toediening van een vaccin met tetanustoxoïd het syndroom van Guillain-Barré is opgetreden, moet de beslissing om opnieuw een tetanustoxoïdbevattend vaccin toe te dienen, met inbegrip van Vaxelis, worden gebaseerd op een zorgvuldige afweging tussen de potentiële voordelen en de mogelijke risico's.

Een voorgeschiedenis van koortsstuipen, een familiale voorgeschiedenis van convulsies of van wiegendood (SIDS) vormen geen contra-indicatie voor het gebruik van Vaxelis. Personen met een voorgeschiedenis van koortsstuipen dienen wel nauwlettend gevolgd te worden aangezien dergelijke bijwerkingen zich binnen twee tot drie dagen na de vaccinatie kunnen voordoen.

Niet toedienen via intravasculaire, intradermale of subcutane injectie.

Uit gegevens uit een klinisch onderzoek blijkt dat wanneer Vaxelis gelijktijdig wordt toegediend met een pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV13), het percentage kinderen met koorts na de boosterdisis in het tweede levensjaar hoger ligt dan na de primaire reeks. De koorts was bijna altijd licht tot matig ( $<39,5$  °C) en voorbijgaand (duur van  $\leq 2$  dagen) van aard (zie rubriek 4.8).

### Speciale populaties

#### Premature zuigelingen

Beperkte gegevens uit klinische onderzoeken met 111 te vroeg geboren baby's wijzen erop dat Vaxelis aan premature zuigelingen gegeven kan worden. De immuunrespons op Vaxelis was bij deze zuigelingen doorgaans hetzelfde als bij zuigelingen in de algemene onderzoekspopulatie. Er kan echter een lagere immuunrespons worden waargenomen en de mate van klinische bescherming is onbekend.

Wanneer de primaire immunisatiereeks aan zeer vroeg geboren zuigelingen (geboren na  $\leq 28$  weken zwangerschap) wordt gegeven, moet rekening worden gehouden met het potentiële risico van apneu en de noodzaak van het monitoren van de luchtwegen gedurende 48 tot 72 uur. Dit geldt in het bijzonder voor zuigelingen met een voorgeschiedenis van respiratoire immaturiteit. Aangezien het voordeel van vaccinatie in deze groep zuigelingen groot is, dient vaccinatie niet te worden onthouden of uitgesteld.

#### Genetisch polymorfisme

Immuunresponsen op het vaccin zijn niet onderzocht binnen de context van genetisch polymorfisme.

#### Immunologisch verzwakte kinderen

De immunogeniciteit van het vaccin kan worden verminderd door een immunosuppressieve behandeling of immunodeficiëntie. Het verdient aanbeveling de vaccinatie uit te stellen tot na afloop van een dergelijke behandeling of aandoening. Toch wordt vaccinatie van personen met een chronische immunodeficiëntie, zoals een HIV-infectie, aanbevolen, ook al kan de lichaamsrespons beperkt zijn.

#### Bloedaandoeningen

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, dient het vaccin met voorzichtigheid te worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een bloedingsstoornis omdat er na intramusculaire toediening bloedingen kunnen optreden.

#### Interferentie met laboratoriumonderzoek

Aangezien Hib-kapselpolysaccharide-antigeen wordt uitgescheiden in de urine, kan bij gebruik van gevoelige tests binnen ten minste 30 dagen na vaccinatie sprake zijn van een positieve urinetest. Om die reden dient een Hib-infectie tijdens deze periode altijd met andere tests te worden bevestigd.

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

Vaxelis mag gelijktijdig worden toegediend met geconjugeerde pneumokokkenpolysacharidevaccins, rotavirusvaccins, bof, mazelen, rode hond (BMR) en varicella bevattende vaccins en geconjugeerde meningokokken C-vaccins.

Uit gegevens uit een klinisch onderzoek blijkt dat wanneer Vaxelis gelijktijdig wordt toegediend met een pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV13), het percentage kinderen met koorts na de booster dosis in het tweede levensjaar hoger ligt dan na de primaire reeks. De koorts was bijna altijd licht tot matig ( $<39,5$  °C) en voorbijgaand (duur van  $\leq 2$  dagen) van aard (zie rubriek 4.8).

In geval van gelijktijdige toediening van Vaxelis met andere injecteerbare vaccins, moeten afzonderlijke injectieplaatsen worden gebruikt en bij voorkeur afzonderlijke ledematen.

Vaxelis mag niet worden gemengd met andere vaccins of andere parenteraal toegediende geneesmiddelen.

Immunosuppressieve behandelingen kunnen de ontwikkeling van de verwachte immuunrespons verstoren (zie rubriek 4.4)

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dit vaccin is niet bedoeld voor toediening aan vrouwen die zwanger kunnen worden.

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

Niet van toepassing.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### a- Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde reacties na toediening van Vaxelis waren prikkelbaarheid, huilen, slaperigheid, reacties op de injectieplaats (pijn, erytheem, zwelling), pyrexie ( $\geq 38$  °C), verminderde eetlust en braken.

De veiligheid van Vaxelis bij kinderen ouder dan 15 maanden is in klinische onderzoeken niet onderzocht.

In een klinisch onderzoek waarin Vaxelis gelijktijdig werd toegediend met Prevenar 13 (PVC13), met beide vaccins als booster dosis, werd koorts van  $\geq 38$  °C gemeld bij 54,3 % van de kinderen, in vergelijking met 33,1 % tot 40,7 % van de kinderen tijdens de primaire reeks. Koorts van  $\geq 39,5$  °C werd waargenomen bij 3,7 % van de kinderen (na de booster) en bij 0,2 % tot 0,8 % van de kinderen (na de primaire dosis) die Vaxelis met PCV13 kregen (zie rubrieken 4.4 en 4.5). De koorts was na primaire of booster doses bijna altijd licht tot matig ( $<39,5$  °C) en voorbijgaand (duur van  $\leq 2$  dagen) van aard.

##### b- Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Voor de classificering van de bijwerkingen is de volgende conventie gebruikt:

Zeer vaak	( $\geq 1/10$ )
Vaak	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Soms	( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )
Zelden	( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )
Zeer zelden	( $< 1/10.000$ )

**Tabel 1: Lijst met bijwerkingen**

Stysteem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Rhinitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Lymfadenopathie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
	Soms	Verhoogde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Slaapstoornissen waaronder slapeloosheid, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Somnolentie
	Soms	Hypotonie
Bloedvataandoeningen	Soms	Bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken
	Vaak	Diarree
	Soms	Buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag, hyperhidrose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Huilen, prikkelbaarheid
		Erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats
		Pyrexie
	Vaak	Bloeduitstorting op de injectieplaats, induratie op de injectieplaats, nodules op de injectieplaats
Soms	Huiduitslag op de injectieplaats, warmte op de injectieplaats, vermoeidheid	

c- Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met andere vaccins die een of meer componenten of bestanddelen van Vaxelis bevatten, ongeacht oorzakelijkheid of frequentie.

*Immuunsysteemaandoeningen*

Overgevoeligheid (zoals huiduitslag, urticaria, dyspneu, erythema multiforme), anafylactische reactie (zoals urticaria, angio-oedeem, oedeem, gezichts-oedeem, shock).

*Zenuwstelselaandoeningen*

Convulsie, koortsconvulsie.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Bij kinderen is melding gemaakt van uitgebreide zwelling op het gevaccineerde ledemaat vanaf de injectieplaats tot voorbij een of beide gewrichten. Deze reacties beginnen binnen 24 tot 72 uur na de vaccinatie, kunnen gepaard gaan met erytheem, warmte, drukgevoeligheid of pijn op de injectieplaats en verdwijnen spontaan binnen drie tot vijf dagen. Het risico lijkt afhankelijk te zijn van het aantal eerdere doses acellulair pertussisbevattend vaccin, met een hoger risico na de vierde en vijfde dosis.

d- Premature zuigelingen

Apneu bij zeer vroeg geboren zuigelingen ( $\leq 28$  weken zwangerschap) (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: vaccins, gecombineerd bacterieel en viraal vaccin, ATC-code: J07CA09

##### Immunogeniciteit na primaire vaccinatierreeks en booster doses

De primaire vaccinatieschema's die in klinische onderzoeken werden gebruikt, waren op de leeftijd van 2, 4 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte; op de leeftijd van 2, 3, 4 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte; en op de leeftijd van 2, 4, 6 maanden met en zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte. De booster dosis werd in klinische onderzoeken gegeven op een leeftijd van 11-12 maanden na een primaire vaccinatierreeks van twee doses, op een leeftijd van 12 maanden na een primaire vaccinatierreeks van drie doses (2, 3, 4 maanden) en op een leeftijd van 15 maanden na een primaire vaccinatierreeks van drie doses (2, 4, 6 maanden). De verkregen resultaten voor elk van de componenten van het vaccin worden samengevat in tabel 2 en tabel 3.

**Tabel 2: Seroprotectie-/vaccinresponspercentages één maand na de primaire vaccinatierreeks**

Antilichaamdrempelwaarden		Twee doses	Drie doses	
		2, 4 maanden	2, 3, 4 maanden	2, 4, 6 maanden
		N = 319-609 %	N = 498-550 %	N = 2455-2696 %
<b>Anti-difterie</b> ( $\geq 0,01$ IE/ml)		98,3	99,8	99,8
<b>Anti-tetanus</b> ( $\geq 0,01$ IE/ml)		100,0	100,0	100,0
<b>Anti-PT</b> (vaccinrespons) <sup>a</sup>		98,1	99,4	98,9
<b>Anti-FHA</b> (vaccinrespons) <sup>a</sup>		89,0	89,0	88,1
<b>Anti-PRN</b> (vaccinrespons) <sup>a</sup>		80,3	86,7	84,0
<b>Anti-FIM</b> (vaccinrespons) <sup>a</sup>		93,3	97,2	90,0
<b>Anti-polio type 1</b> ( $\geq 1:8$ verdunning)		93,8	100,0	100,0
<b>Anti-polio type 2</b> ( $\geq 1:8$ verdunning)		98,0	99,8	100,0
<b>Anti-polio type 3</b> ( $\geq 1:8$ verdunning)		92,9	100,0	100,0
<b>Anti-HBs Ag</b> ( $\geq 10$ IE/ml)	Met hepatitis B- vaccinatie bij de geboorte	/	/	99,8
	Zonder hepatitis B- vaccinatie bij de geboorte	98,1	97,8	97,8 <sup>b</sup>
<b>Anti-PRP</b> ( $\geq 0,15$ $\mu$ g/ml)		96,6	98,4	98,1

<sup>a</sup>Vaccinrespons: in geval van een antilichaamconcentratie voorafgaand aan dosis 1 van  $<$  onderste bepaalbaarheidsgrens (*lower limit of quantification* - LLOQ), dan was de antilichaamconcentratie na de vaccinatierreeks  $\geq$  LLOQ; in geval van een antilichaamconcentratie voorafgaand aan dosis 1 van  $\geq$  LLOQ, dan was de antilichaamconcentratie na de vaccinatierreeks  $\geq$  de niveaus voorafgaand aan dosis 1. LLOQ = 4EU/ml is voor anti-PT, anti-PRN en anti-FIM en LLOQ = 3EU/ml voor anti-FHA

<sup>b</sup>N=89 mensen uit een apart onderzoek

**Tabel 3: Seroprotectie-/vaccinresponspercentages één maand na de boostervaccinatie**

Antilichaamdrempelwaarden	Boostervaccinatie bij 11-12 maanden, na een primaire vaccinatierreeks bij 2, 4 maanden	Boostervaccinatie bij 12 maanden na een primaire vaccinatierreeks bij 2, 3, 4 maanden
	N = 377-591 %	N = 439-551 %
Anti-difterie ( $\geq 0,1$ IE/ml)	98,6	99,8
Anti-tetanus ( $\geq 0,1$ IE/ml)	99,8	100,0
Anti-PT (vaccinrespons) <sup>a</sup>	99,1	99,8
Anti-FHA (vaccinrespons) <sup>a</sup>	97,4	97,2
Anti-PRN (vaccinrespons) <sup>a</sup>	96,9	99,3
Anti-FIM (vaccinrespons) <sup>a</sup>	98,3	99,6
Anti-polio type 1 ( $\geq 1:8$ verdunning)	99,3	99,8
Anti-polio type 2 ( $\geq 1:8$ verdunning)	99,8	100,0
Anti-polio type 3 ( $\geq 1:8$ verdunning)	99,5	100,0
Anti-HBs Ag ( $\geq 10$ mIE/ml) <sup>b</sup>	98,1	99,6
Anti-PRP	( $\geq 0,15$ $\mu$ g/ml)	99,6
	( $\geq 1,0$ $\mu$ g/ml)	89,9

<sup>a</sup> Vaccinrespons: in geval van een antilichaamconcentratie voorafgaand aan dosis 1 van  $<$  onderste bepaalbaarheidsgrens (LLOQ), dan moet de antilichaamconcentratie na de boostervaccinatie  $\geq$  LLOQ zijn; in geval van een antilichaamconcentratie voorafgaand aan dosis 1 van  $\geq$  LLOQ, dan moet de antilichaamconcentratie na de boostervaccinatie  $\geq$  zijn dan de niveaus voorafgaand aan dosis 1. LLOQ = 4EU/ml is voor anti-PT, anti-PRN en anti-FIM en LLOQ = 3EU/ml voor anti-FHA

<sup>b</sup> Kregen geen hepatitis B-vaccin bij de geboorte

Wat betreft PT en FIM werden er zowel na de primaire dosis als na de booster dosis vergelijkbare responspercentages en hogere geometrisch gemiddelde concentraties waargenomen ten opzichte van het controle vaccin. Er werden na een primair schema van 2 doses (2, 4 maanden) lagere FHA-, PRN-, IPV1- en IPV3-immunoreacties waargenomen, alhoewel de klinische relevantie van deze gegevens onzeker blijft. De pertussisresponspercentages waren na de booster dosis voor alle pertussisantigenen vergelijkbaar met het controle vaccin.

De immunogeniciteit van Vaxelis toegediend aan kinderen ouder dan 15 maanden is in klinische onderzoeken niet onderzocht.

### **Persistentie van de immuunrespons**

#### Langetermijnpersistentie van antilichaam aan hepatitis B-oppervlakteantigeen

De persistentie van antilichaam aan hepatitis B-oppervlakteantigeen (anti-HbsAg) werd gemeten bij kinderen van 4 of 5 jaar die Vaxelis op een leeftijd van 2, 4 en 11-12 maanden of bij 2, 3, 4 en 12 maanden hadden ontvangen. Het percentage kinderen met seroprotectie (anti-HbsAg  $\geq 10$  mIE/ml) na deze vaccinatieschema's was respectievelijk 98,1 % en 99,6 % en verminderde naar 65,7 % en 70,2 % ongeveer 4 jaar later. Een aanzienlijk aantal onderzoeksgegevens toont aan dat personen die ooit een seroprotectierespons op hepatitis B-vaccinatie hebben gehad een geheugenrespons zullen hebben na blootstelling aan het hepatitis B-virus die beschermt tegen klinische ziekte.

#### Langetermijnpersistentie van antilichamen aan pertussisantigenen

De persistentie van pertussisantilichamen werd gemeten bij kinderen van 4 of 5 jaar die Vaxelis op een leeftijd van 2, 4 en 11-12 maanden hadden ontvangen. Na ongeveer 4 jaar was het percentage kinderen

met anti-pertussisantilichamen als volgt: anti-PT 58,4 %, anti-FHA 80,9 %, anti-PRN 66,1 % en anti-FIM 94,3 %.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens uit conventionele onderzoeken duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumfosfaat  
Water voor injecties

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

## **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).  
Niet in de vriezer bewaren.  
Het vaccin in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Stabiliteitsgegevens wijzen erop dat het vaccin bij temperaturen tot 25 °C gedurende 150 uur stabiel is. Aan het einde van deze periode dient Vaxelis te worden gebruikt of te worden weggegooid. Deze gegevens zijn bedoeld om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg richtlijnen te verschaffen in geval van een tijdelijke temperatuuroverschrijding.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type-I-glas) met plunjerstop (butylrubber) en beschermdopje (butylrubber), zonder naald – verpakkingsgrootte van 1 of 10.  
0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type-I-glas) met plunjerstop (butylrubber) en beschermdopje (butylrubber), zonder naald – multiverpakking van 5 doosjes van 10.  
0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type-I-glas) met plunjerstop (butylrubber) en beschermdopje (butylrubber), met 1 losse naald – verpakkingsgrootte van 1 of 10.  
0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type-I-glas) met plunjerstop (butylrubber) en beschermdopje (butylrubber), met 2 losse naalden – verpakkingsgrootte van 1 of 10.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Gebruiksaanwijzing

Voor het gebruik moet de voorgevulde spuit voorzichtig worden geschud zodat een homogene witachtige, troebele suspensie wordt verkregen.

De suspensie dient voor gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Als er vreemde deeltjes en/of afwijkingen in het fysieke aspect worden waargenomen, dient de voorgevulde spuit te worden afgevoerd.

De naald dient stevig op de voorgevulde injectiespuit te worden bevestigd door deze een kwartslag te draaien.

### Verwijderen

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

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

MCM Vaccine B.V.  
Robert Boyleweg 4  
2333 CG Leiden  
Nederland

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

EU/1/15/1079/001  
EU/1/15/1079/002  
EU/1/15/1079/003  
EU/1/15/1079/004  
EU/1/15/1079/005  
EU/1/15/1079/006  
EU/1/15/1079/007

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

01/2019

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