SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Triaxis, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.
Difterie, tetanus, kinkhoest (acellulaire component) Vaccin (geadsorbeerde, gereduceerde antigen(en)inhoud)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

Difterieanatoxine	minimum 2 IE* (2 Lf)
Tetanusanatoxine	minimum 20 IE* (5 Lf)
Kinkhoestantigenen:	
Kinkhoestanatoxine	2,5 microgram
Filamenteus hemagglutinine	5 microgram
Pertactine	3 microgram
Fimbriale agglutinogenen Types 2 en 3	5 microgram
Geadsorbeerd op aluminiumfosfaat	1,5 mg (0,33 mg Al^{3+})

* Als onderste betrouwbaarheidsgrens (p = 0,95) van de activiteit, gemeten volgens de methode beschreven in de Europese Farmacopee.

Dit vaccin kan sporen van formaldehyde en glutaraldehyde bevatten die worden gebruikt tijdens het productieproces (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

Triaxis ziet eruit als een troebele witte vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Triaxis (Tdap) is aangewezen voor:
Actieve immunisatie tegen tetanus, difterie en kinkhoest bij personen vanaf de leeftijd van 4 jaar als booster na een primaire immunisatie.

Passieve bescherming tegen klinkhoest bij de jonge zuigelingen na immunisatie van de moeder tijdens de zwangerschap (zie rubrieken 4.2, 4.6 en 5.1).

Het gebruik van Triaxis dient te gebeuren op basis van officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Een eenmalige injectie van één (0,5 ml) dosis is aanbevolen bij alle geïndiceerde leeftijdsgroepen.

Bij adolescenten en volwassenen met een onbekende of onvolledige difterie- of tetanusvaccinatiestatus kan een enkele dosis Triaxis worden toegediend als onderdeel van een vaccinatiereeks die tot doel heeft bescherming te bieden tegen pertussis en in de meeste gevallen ook tegen tetanus en difterie. Een extra dosis van een difterie- en tetanus (dT)-bevattend vaccin kan een maand later worden toegediend, gevolgd door een 3de dosis van difterie- of dT-bevattend vaccin 6 maanden na de eerste dosis om de bescherming tegen de ziekte te optimaliseren (zie rubriek 5.1). Het aantal dosissen en de toedieningsmomenten voor inhaalvaccinatie dienen te worden vastgesteld op basis van de plaatselijke aanbevelingen.
Triaxis kan worden gebruikt voor herhaaldelijke vaccinatie, voor het toenemen van de immuniteit tegen difterie, tetanus en kinkhoest met een interval van 5 tot 10 jaar (zie rubriek 5.1).

Triaxis kan worden gebruikt in de behandeling van verwondingen waarbij een risico op tetanus bestaat, met of zonder gelijktijdige toediening van tetanusimmunoglobuline, volgens de officiële aanbevelingen.

Triaxis kan tijdens het tweede of derde trimester aan zwangere vrouwen worden toegediend om een passieve bescherming van zuigelingen tegen klinkhoest aan te bieden (zie rubrieken 4.1,4.6 en 5.1).

Wijze van toediening

Een eenmalige injectie van één dosis (0,5 ml) Triaxis moet intramusculair worden toegediend. De plaats die de voorkeur wegdraagt is de deltoïde spier.

Triaxis mag niet worden toegediend in de gluteale streek; intradermale of subcutane routes mogen niet worden gebruikt (in uitzonderlijke gevallen kan de subcutane route worden overwogen, zie rubriek 4.4.).

Voorzorgen die vóór het hanteren of toedienen van het geneesmiddel dienen te worden genomen

Voor instructies met betrekking tot het hanteren van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6

4.3 Contra-indicaties

Triaxis mag niet worden toegediend aan personen met gekende overgevoeligheid

- voor vaccins tegen difterie, tetanus of kinkhoest
- voor elk ander bestanddeel van het vaccin (zie rubriek 6.1)
- voor eventuele residuele productiebestanddelen (formaldehyde en glutaraldehyde), die als niet-detecteerbare sporen kunnen aanwezig zijn.

Triaxis mag niet worden toegediend aan personen die een encefalopathie van onbekende oorsprong hebben doorgemaakt binnen de 7 dagen na een vorige vaccinatie met een kinkhoest bevattend vaccin.

Zoals bij andere vaccins moet de vaccinatie met Triaxis worden uitgesteld in geval van acute ernstige febriele ziekte. Een milde infectie is geen reden om de vaccinatie uit te stellen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Triaxis mag niet worden gebruikt voor de primaire immunisatie.

Met betrekking tot het interval tussen een boosterdosis van Triaxis en de voorgaande boosterdosis van een vaccin dat difterie en/of tetanus bevat, moeten in het algemeen de officiële aanbevelingen worden gevolgd. Klinische gegevens hebben aangetoond dat er geen klinisch relevant verschil bestaat tussen het aantal bijwerkingen dat wordt gezien bij de toediening al vanaf 4 weken van een boostervaccin dat tetanus, difterie en kinkhoest bevat, in vergelijking met een interval van minstens 5 jaar na een eerdere dosis van vaccins die tetanus en difterie bevatten.

Vóór immunisatie
Vaccinatie moet voorafgegaan worden door een ondervraging van de persoonlijke voorgeschiedenis van de persoon (in het bijzonder vorige vaccinaties en mogelijke bijwerkingen). Bij personen die een voorgeschiedenis hebben van een ernstige reactie binnen de 48 uren na een vorige injectie met een vaccin dat gelijkaardige bestanddelen bevat, moet de toediening van Triaxis met de nodige zorgvuldigheid in overweging worden genomen.

Zoals met alle injecteerbare vaccins dient adequate medische behandeling en toezicht direct beschikbaar te zijn voor onmiddellijke interventie voor het geval dat een zeldzame anafylactische reactie optreedt na toediening van het vaccin.

Indien het syndroom van Guillain-Barré werd gezien binnen 6 weken na eerdere toediening van vaccins die tetanusanatoxines bevatten, inclusief Triaxis, moet de beslissing tot toediening van een vaccin dat een tetanusanatoxine bevat worden genomen, gebaseerd op een zorgvuldige overweging van de potentiële voordelen en de mogelijke risico's.

Triaxis mag niet worden toegediend aan personen met een progressieve neurologische stoornis, ongecontroleerde epilepsie of progressieve encefalopathie vooraleer een behandelingsregime werd ingevoerd en de ziekte werd gestabiliseerd.

De immunogeniciteit van het vaccin kan verminderd zijn door een immunosuppressieve behandeling of immunodeficiëntie. Het is aanbevolen de vaccinatie uit te stellen tot na afloop van een dergelijke aandoening of behandeling, indien dit praktisch haalbaar is. Niettemin is vaccinatie van personen met HIV-infectie of personen met een chronische immunodeficiëntie, zoals AIDS, aanbevolen, ook al kan de antilichaamrespons beperkt zijn.

Voorzorgen bij toediening
Niet toedienen door middel van intravasculaire of intradermale injectie.

Bij patiënten die een therapie met anticoagulantia krijgen of die lijden aan een stollingsziekte moeten, wegens het risico van bloedingen, intramusculaire injecties met zorg worden toegediend. In dit geval kan de toediening van Triaxis via een diepe subcutane injectie in overweging worden genomen, ondanks het hogere risico van lokale reacties.

Syncope (flauwvallen) kan optreden na, of zelfs voor, het toedienen van injecteerbare vaccins, waaronder Triaxis. Er dienen procedures aanwezig te zijn om letsels door het vallen te voorkomen en syncopale reacties te beheren.

De zachte tipcaps (dopjes) van de voorgevulde spuiten (1,5 ml) bevatten een derivaat van natuurlijk rubberlatex, dat allergische reacties kan veroorzaken bij mensen die gevoelig zijn voor latex.

Andere overwegingen
Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Triaxis niet resulteert in een bescherming van 100% van alle gevaccineerden

Bij alle geadsorbeerde vaccins bestaat de mogelijkheid van een hardnekkige zwelling op de plaats van injectie, vooral indien de toediening gebeurde in de oppervlakkige lagen van het onderhuidse weefsel.

Traceerbaarheid
Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gebaseerd op de resultaten uit klinische studies van gelijktijdige toediening, mag Triaxis gelijktijdig toegediend worden met: geïnactiveerd griepvaccin, hepatitis B-vaccin en geïnactiveerd of oraal poliovaccin. Daarnaast kan Triaxis worden toegediend met humaan papillomavirusvaccin (HPV) en/of geconjugeerde meningokokken polysaccharide (serogroepen A, C, Y en W) (MenACYW) vaccins (ofwel alle drie de vaccins gelijktijdig of als paar tegelijkertijd) (zie rubriek 4.8), volgens de lokale aanbevelingen.

Voor de gelijktijdige toediening van een parenteraal vaccin moet een injectieplaats in een ander ledemaat worden gebruikt. Er werden geen studies uitgevoerd naar interacties met andere vaccins, biologische producten of therapeutische medicatie. Overeenkomstig de algemeen aanvaarde vaccinatierichtlijnen mag Triaxis, aangezien het een geïnactiveerd product is, gelijktijdig met andere vaccins of immunoglobulines op een afzonderlijke injectieplaats worden toegediend.

In geval van immunosuppressieve therapie verwijzen we naar rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Triaxis mag gebruikt worden tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap, in overeenstemming met officiële aanbevelingen (zie rubriek 4.2).
Veiligheidsgegevens van 4 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (310 zwangerschapsresultaten), 1 prospectief observationeel onderzoek (546 zwangerschapsresultaten), 5 retrospectieve observationele onderzoeken (124.810 zwangerschapsresultaten) en van passieve controle van vrouwen die Triaxis of Triaxis Polio (Tdap-IPV; met dezelfde hoeveelheden antigenen tegen tetanus, difterie en kinkhoest als Triaxis) tijdens de tweede of derde trimester toegediend kregen, hebben geen vaccingerelateerd nadelig effect op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene aangetoond.
Zoals met andere geïnactiveerde vaccins, wordt niet verwacht dat vaccinatie met Triaxis tijdens enig trimester de foetus zou kunnen schaden.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling.

Voor informatie over immuunrespons op vaccins tijdens de zwangerschap en de doeltreffendheid ervan bij het voorkomen van kinkhoest, zie rubriek 5.1.

Borstvoeding
Het is niet bekend of de actieve stoffen in Triaxis in moedermelk worden uitgescheiden, maar het is gebleken dat antilichamen tegen de antigenen van het vaccin worden overgedragen naar de zogende jongen van konijnen. Twee dierontwikkelingsstudies bij konijnen hebben geen schadelijke effecten aangetoond van maternale antilichamen geïnduceerd door het vaccin op de postnatale ontwikkeling van de jongen.

Het effect op zuigelingen die borstvoeding krijgen van een moeder die met Triaxis werd gevaccineerd, is echter niet bestudeerd. Aangezien Triaxis geïnactiveerd is, is het onwaarschijnlijk dat er een risico voor de zuigeling betstaat. De risico's en voordelen van de vaccinatie moeten worden beoordeeld voor wordt besloten een vrouw die borstvoeding geeft, te vaccineren.

Vruchtbaarheid
Triaxis is niet onderzocht in vruchtbaarheidsstudies.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Triaxis heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
In klinische onderzoeken werd Triaxis in totaal aan 4.546 personen, onder wie 298 kinderen, (4 t/m 6 jaar), 1.313 adolescenten (11 t/m 17 jaar) en 2.935 volwassenen (18 t/m 64 jaar) toegediend. De meest voorkomende reacties na de vaccinatie gingen om plaatselijke reacties op de injectieplaats (pijn, roodheid en zwelling) die voorkwamen bij 21 – 78% van de gevaccineerde personen, hoofdpijn en vermoeidheid die voorkwamen bij 16 - 44% van de gevaccineerde personen. Deze tekenen en symptomen waren meestal beperkt qua intensiteit en traden op binnen de 48 uren na de vaccinatie. Ze verdwenen allen zonder complicaties.

De veiligheidsanalyse van gelijktijdig gebruik van Triaxis of Triaxis Polio toegediend met MenACYW (Menactra of MenQuadfi) en/of HPV (Gardasil of Gardasil 9) vaccins omvatte 5.122 gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen in de leeftijd van 10 t/m17 jaar uit 6 klinische onderzoeken.

Het algemene veiligheidsprofiel van Triaxis of Triaxis Polio was vergelijkbaar wanneer alle drie de vaccins gelijktijdig werden toegediend in vergelijking met gelijktijdig toegediende paren (Triaxis en Menactra of Triaxis/Triaxis Polio en Gardasil/Gardasil 9). Het veiligheidsprofiel van gelijktijdig toegediend Triaxis Polio en Gardasil/Gardasil 9 was vergelijkbaar met Gardasil/Gardasil 9 alleen toegediend.

In klinische onderzoeken werden reacties op de injectieplaats (pijn, erytheem, zwelling en kneuzing), evenals hoofdpijn, malaise en myalgie vaker waargenomen wanneer alle drie de vaccins samen of in paren werden toegediend, in vergelijking met wanneer ze alleen werden toegediend. Over het algemeen waren de waargenomen verschillen in reacties op de injectieplaats < 10%, terwijl de verschillen in hoofdpijn, malaise en myalgie varieerden van < 10% tot < 28%. Het verschil in koorts percentages in de klinische onderzoeken was < 2%.

De meerderheid van de bijwerkingen werd gerapporteerd als mild tot matig in intensiteit.

Tabelvormige lijst van bijwerkingen
Bijwerkingen worden ingedeeld volgens frequentie aan de hand van de volgende conventie:

Zeer vaak	(≥ 1/10)
Vaak	(≥ 1/100, < 1/10)
Soms	(≥ 1/1.000, < 1/100)

Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Zeer zelden (< 1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 1 presenteert de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken, alsmede bijwerkingen die spontaan werden gemeld tijdens het postmarketinggebruik van Triaxis wereldwijd. Omdat de postmarketing bijwerkingen vrijwillig worden gemeld vanuit een populatie van onduidelijke omvang, is het niet altijd mogelijk om op betrouwbare wijze de frequentie hiervan te bepalen of een causaal verband met de blootstelling aan het vaccin vast te stellen. Daarom is de frequentie categorie 'Niet bekend' toegewezen aan deze bijwerkingen.

Tabel 1: Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en postmarketinggebruik wereldwijd

Systeem/Orgaanklasse	**Frequentie**	**Kinderen (4 t/m 6 jaar)**	**Adolescenten (11 t/m 17 jaar)**	**Volwassenen (18 t/m 64 jaar)**
Immuunsysteem-aandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheidsreactie (anafylactisch) (angio-oedeem, oedeem, huiduitslag, hypotensie)*		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Anorexia (verminderde eetlust)		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn		
	Niet bekend	Paresthesie*, hypo-esthesie*, Guillain-Barré-syndroom*, brachiale neuritis*, facialisparalyse*, convulsies*, syncope*, myelitis*		
Hartaandoeningen	Niet bekend	Myocarditis*		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Diarree	Diarree, misselijkheid	Diarree
	Vaak	Misselijkheid, braken	Braken	Misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag		
	Niet bekend	Pruritus*, urticaria*		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak		Algemene pijn of spierzwakte, artralgie of zwelling van de gewrichten	Algemene pijn of spierzwakte
	Vaak	Algemene pijn of spierzwakte, artralgie of zwelling van de gewrichten		Artralgie of zwelling van de gewrichten
	Niet bekend	Myositis*		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid/asthenie	Vermoeidheid/asthenie, malaise, rillingen	Vermoeidheid/asthenie, malaise
		Pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats		
	Vaak	Pyrexie, axillaire adenopathie	Pyrexie, axillaire adenopathie	Pyrexie, rillingen, axillaire adenopathie
	Niet bekend	Kneuzing op de injectieplaats*, steriel abces op de injectieplaats*, knobbeltje op de injectieplaats*		

* Postmarketingbijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Grote reacties op de injectieplaats (>50 mm), waaronder uitgebreide zwelling van een van de ledematen vanaf de injectieplaats tot voorbij een of beide gewrichten, treden op na toediening van Triaxis bij adolescenten en volwassenen. Deze reacties beginnen gewoonlijk 24-72 uur na vaccinatie, kunnen gepaard gaan met erytheem, warmte, gevoeligheid of pijn op de injectieplaats en verdwijnen spontaan binnen 3-5 dagen.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van Triaxis, zoals gepresenteerd in Tabel 1, omvat gegevens uit een klinisch onderzoek bij 298 kinderen in de leeftijd van 4 t/m 6 jaar, die eerder in totaal 4 doses hadden gekregen, waaronder primaire immunisatie, met DTaP-IPV in combinatie met Hib, op de leeftijd van circa 2, 4, 6 en 18 maanden. In dit klinische onderzoek waren de bijwerkingen die het meest werden gemeld binnen 14 dagen na vaccinatie, pijn op de injectieplaats (bij 39,6% van de personen) en vermoeidheid (bij 31,5% van de personen).

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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Pertussis, gezuiverd antigeen, gecombineerd met anatoxines.
ACT-code: J07AJ52.

Klinische studies
De immuunrespons waargenomen een maand na de vaccinatie met Triaxis van 265 kinderen, 527 adolescenten en 743 volwassenen is weergegeven in de onderstaande tabel.

Tabel 2: Immuunrespons van kinderen, adolescenten en volwassenen een maand na vaccinatie met Triaxis

Antilichaam	Criteria	Kinderen (4 - 6 jaar)[1] (N=265) %	Adolescenten (11 - 17 jaar)[2] (N=527) %	Volwassenen (18 - 64 jaar)[2] (N=743) %
Difterie (SN, IE/mL)	≥0,1	100	99,8	94,1
Tetanus (ELISA, IE/mL of EU/mL)	≥0,1	100	100	100
Kinkhoest (ELISA, EU/mL) PT FHA PRN FIM	Boosterrespons[3]	91,9	92,0	84,4
		88,1	85,6	82,7
		94,6	94,5	93,8
		94,3	94,9	85,9

DTaP: difterieanatoxine [pediatrische dosis], tetanus en acellulaire kinkhoest; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; EU: ELISA-eenheden; IE: internationale eenheden; N: aantal deelnemers met beschikbare gegevens; SN: seroneutralisatie.
[1] Studie Td508 werd gevoerd in Canada bij kinderen van 4-6 jaar oud.

[2] Studie Td506 werd gevoerd in de Verenigde Staten bij adolescenten van 11-17 jaar oud en volwassen van 18-64 jaar oud.
[3] Voor kinderen in studie Td508 die vooraf werden geprimed met DTaP op de leeftijd van 2, 4, 6 en 18 maanden, wordt een boosterrespons gedefinieerd als een 4-voudige stijging in de concentratie van antilichamen tegen kinkhoest. Voor adolescenten en volwassenen in studie Td506, werd een boosterrespons gedefinieerd als een 2-voudige stijging in de concentratie van antilichamen tegen kinkhoest bij deelnemers met een hoge concentratie vóór vaccinatie en een 4-voudige stijging bij deelnemers met lage concentratie vóór vaccinatie.

De veiligheid en immunogeniteit van Triaxis bij volwassenen en adolescenten werd als vergelijkbaar beschouwd met een eenmalige dosis van een volwassenenpreparaat van een geadsorbeerd difterie-tetanusvaccin (dT) met dezelfde hoeveelheid tetanus- en difterieanatoxines.

Serologische correlatie voor bescherming tegen kinkhoest werd niet vastgesteld. Na vergelijking met gegevens uit de Sweden I-werkzaamheidstudies bij kinkhoest, uitgevoerd tussen 1992 en 1996, en waarbij na primaire vaccinatie met het DTaP-zuigelingenpreparaat van Sanofi Pasteur met acellulaire kinkhoestcomponent een beschermende werkzaamheid van 85% tegen de ziekte kinkhoest werd bevestigd, wordt ervan uitgegaan dat Triaxis een beschermende immuunrespons heeft teweeggebracht. Het niveau van alle antilichamen tegen kinkhoest na een boosterdosis van Triaxis bij adolescenten en volwassenen was hoger dan wat werd vastgesteld in een huishoudcontactstudie die in de studie was verwerkt.

Tabel 3: Ratio van kinkhoestantilichaam-GMC's gemeten een maand na een dosis Triaxis bij adolescenten en volwassenen, vergeleken met deze bij zuigelingen een maand na vaccinatie op de leeftijd van 2, 4 en 6 maanden in de Sweden I-werkzaamheidsstudie met DTaP (PPI-populatie[1])

	Adolescenten (11-17 jaar)[2]	**Volwassenen (18-64 jaar)[2]**
	Triaxis/DTaP[3] GMC's-ratio (95% betrouwbaarheidsinterval)[4]	**Triaxis/DTaP[3] GMC's-ratio (95% betrouwbaarheidsinterval)[4]**
Deelnemers	**N=524-526**	**N=741**
Anti-PT	3,6 (2,8, 4,5)	2,1 (1,6, 2,7)
Anti-FHA	5,4 (4,5, 6,5)	4,8 (3,9, 5,9)
Anti-PRN	3,2 (2,5,4,1)	3,2 (2,3, 4,4)
Anti-FIM	5,3 (3,9, 7,1)	2,5 (1,8, 3,5)

DTaP: DTaP: difterieanatoxine [pediatrische dosis], tetanus en acellulaire kinkhoest; GMC: Geometric Mean Concentration (Geometrische Gemiddelde Concentratie); N: aantal deelnemers met beschikbare gegevens; PPI: per protocol immunogeniciteit
[1] Geschikte deelnemers voor wie immunogeniciteitsgegevens beschikbaar waren.
[2] Studie Td506 werd gevoerd in de Verenigde Staten bij adolescenten van 11-17 jaar oud en volwassen van 18-64 jaar oud. Antilichaam-GMC's, gemeten in ELISA-eenheden, werden afzonderlijk berekend voor zuigelingen, adolescenten en volwassenen.
[3] N = 80, aantal zuigelingen die DTaP kregen op de leeftijd van 2, 4 en 6 maanden met beschikbare gegevens na toediening van de dosis (sera van het Zweden I Doeltreffendheidsonderzoek werd tegelijk getest met stalen uit studie Td506).
[4] GMC's naTriaxis waren niet-inferieur aan GMC's na DTaP (lagere grens van 95% BI op de ratio van GMC's voor Triaxis gedeeld door DTaP >0,67).

Antilichaampersistentie

Serologische opvolgingsonderzoeken werden uitgevoerd na 3, 5 en 10 jaar bij personen die voorheen een enkele boosterdosis Triaxis hadden ontvangen. De aanhoudende serobescherming tegen difterie en tetanus, en seropositiviteit tegen kinkhoest worden samengevat in tabel 4.

Tabel 4: Aanhoudende serobescherming-/seropositiviteitaantallen (%) bij kinderen, adolescenten en volwassenen na 3, 5 en 10 jaar volgend op een dosis Triaxis (PPI-populatie[1])

		Kinderen(4-6 jaar)[2]	**Adolescenten** (11-17 jaar)[3]			**Volwassenen** (18-64 jaar)[3]		
Tijd sinds toediening van Triaxis		**5 jaar**	**3 jaar**	**5 jaar**	**10 jaar**	**3 jaar**	**5 jaar**	**10 jaar**
Deelnemers		N=128-150	N=300	N=204-206	N=28-39	N=292	N=237-238	N=120-136
Antilichaam		% Serobescherming/Seropositiviteit						
Difterie (SN, IU/mL)	≥ 0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6
	≥ 0,01	100	100	100	100	95,2	93,7	99,3
Tetanus (ELISA, IU/mL)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100
Kinkhoest (ELISA, EU/mL)	Sero-positiviteit[4]							
PT		63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8
FHA		97,3	100	99,5	100	99,3	100	100
PRN		95,3	99,7	98,5	100	98,6	97,1	99,3
FIM		98,7	98,3	99,5	100	93,5	99,6	98,5

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; EU: ELISA-eenheden; IE: internationale eenheden; N: aantal deelnemers met beschikbare gegevens; PPI: per protocol immunogeniciteit; SN: seroneutralisatie;
[1] Geschikte deelnemers voor wie er immunogeniciteitsgegevens beschikbaar waren voor ten minste één antilichaam op het specifieke tijdstip.
[2] Studie Td508 werd gevoerd in Canada bij kinderen van 4–6 jaar oud.
[3] Studie Td506 werd gevoerd in de Verenigde Staten bij adolescenten van 11–17 jaar oud en volwassenen van 18–64 jaar oud.
[4] Percentage deelnemers met antilichamen ≥5 EU/mL voor PT, ≥3 voor FHA en PRN en ≥17 EU/mL voor FIM gedurende de 3 jaar durende follow-up; ≥4 EU/mL voor PT, PRN en FIM en ≥3 EU/mL voor FHA voor de 5 en 10 jaar durende follow-up.

Immunogeniciteit bij personen die niet eerder zijn gevaccineerd of met een onbekende vaccinatiestatus
Na toediening van een dosis Triaxis Polio (Tdap-IPV; met dezelfde hoeveelheden tetanus-, difterie- en kinkhoestantigenen als Triaxis) aan 330 volwassenen ≥40 jaar die in de voorgaande 20 jaar geen enkel difterie- en tetanus vaccin hadden gekregen:

- bleek ≥ 95,8% van de volwassenen seropositief (≥ 5 EU/mL) te zijn voor antilichamen tegen alle in het vaccin aanwezige kinkhoestantigenen,
- werd bij 82,4% en 92,7% seroprotectie tegen difterie vastgesteld bij een drempelwaarde van respectievelijk ≥0,1 en ≥0,01 IU/mL,
- werd bij 98,5% en 99,7% seroprotectie tegen tetanus vastgesteld bij een drempelwaarde van respectievelijk ≥0,1 en ≥0,01 IU/mL,
- en werd bij ≥98,8% seroprotectie tegen polio (type 1, 2 en 3) vastgesteld bij een drempelwaarde van een verdunning van ≥1:8.

Na toediening van twee bijkomende doses vaccin tegen difterie, tetanus en polio aan 316 proefpersonen, één en zes maanden na de eerste dosis, bedroegen de seroprotectiepercentages tegen difterie 94,6% en 100% (bij respectievelijk ≥0,1 en ≥ 0,01 IE/mL), het seroprotectiepercentage tegen tetanus 100% (≥0,1 IE/mL) en seroprotectiepercentages tegen polio (type 1, 2 en 3) 100% (bij een verdunning van ≥1:8).

Immunogeniciteit na herhaalde vaccinatie

De immunogeniciteit van Triaxis volgend op herhaalde vaccinatie 10 jaar na een voorgaande dosis Triaxis of Triaxis Polio is geëvalueerd. Eén maand na vaccinatie bereikte ≥ 98,5% van de onderzoeksdeelnemers serobeschermende antilichaamniveaus (≥ 0,1 EU/ml) voor difterie en tetanus, en ≥ 84% bereikte boosterrespons voor de kinkhoest-antigens. (Een kinkhoest boosterrespons werd gedefinieerd als een postvaccinatie antilichaamconcentratie ≥ 4 maal de LLOQ als het prevaccinatieniveau was < LLOQ; ≥ 4 maal het prevaccinatieniveau als dat ≥ LLOQ was maar < 4 maal LLOQ; of ≥ 2 maal het prevaccinatieniveau als dat ≥ 4 maal de LLOQ was).

Gebaseerd op de serologische opvolging en de gegevens van herhaalde vaccinatie, kan Triaxis worden ingezet in plaats van een dT-vaccine om de immuniteit tegen kinkhoest een boost te geven, naast diftterie en tetanus.

Immunogeniciteit bij zwangere vrouwen

De respons van antilichamen tegen kinkhoest bij zwangere vrouwen is over het algemeen gelijkaardig aan deze bij niet-zwangere vrouwen. Vaccinatie tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap is optimaal voor de overdracht van antilichamen naar de foetus in ontwikkeling.

Immunogeniciteit tegen kinkhoest bij zuigelingen (<3 maanden oud) geboren uit vrouwen die werden gevaccineerd tijdens de zwangerschap

Gegevens uit 2 gepubliceerde gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken tonen hogere concentraties aan antilichamen tegen kinkhoest bij de geboorte en bij de leeftijd van 2 maanden (d.w.z. vóór de start van hun primaire vaccinaties) bij zuigelingen geboren uit vrouwen die tijdens hun

zwangerschap werden gevaccineerd met Triaxis, vergeleken met zuigelingen geboren uit vrouwen die niet tegen kinkhoest werden gevaccineerd tijdens de zwangerschap.
In de eerste studie kregen 33 zwangere vrouwen Triaxis en 15 vrouwen kregen een placebo met zoutoplossing op 30 tot 32 weken in de zwangerschap. De geometrische gemiddelde concentraties (*geometric mean concentrations,* GMC) in EU/mL voor de antilichamen tegen kinkhoest aan de PT-, FHA-, PRN- en FIM-antigenen bij zuigelingen geboren uit gevaccineerde vrouwen waren respectievelijk 68,8; 234,2; 226,8 en 1.867,0 bij de geboorte en 20,6; 99,1; 75,7 en 510,4 op de leeftijd van 2 maanden. In de controlegroep met zuigelingen waren de overeenstemmende GMC's 14,0; 25,1; 14,4 en 48,5 bij de geboorte en 5,3; 6,6; 5,2 en 12,0 op de leeftijd van 2 maanden. De GMC ratio's (Triaxis/controlegroep) waren 4,9; 9,3; 15,8 en 38,5 bij de geboorte en 3,9; 15,0; 14,6 en 42,5 op de leeftijd van 2 maanden.
In de tweede studie kregen 134 zwangere vrouwen Triaxis en 138 vrouwen kregen een controlevaccin tegen tetanus en difterie op gemiddeld 34,5 weken in de zwangerschap. De GMC's (EU/ml) voor de antilichamen tegen kinkhoest aan de PT-, FHA-, PRN- en FIM-antigenen bij zuigelingen geboren uit gevaccineerde vrouwen waren respectievelijk 54,2; 184,2; 294,1 en 939,6 bij de geboorte en 14,1; 51,0; 76,8 en 220,0 op de leeftijd van 2 maanden. In de controlegroep met zuigelingen waren de overeenstemmende GMC's 9,5; 21,4; 11,2 en 31,5 bij de geboorte en 3,6; 6,1; 4,4 en 9,0 op de leeftijd van 2 maanden. De GMC ratio's (Triaxis/controlegroep) waren 5,7; 8,6; 26,3 en 29,8 bij de geboorte en 3,9, 8,4; 17,5 en 24,4 op de leeftijd van 2 maanden.
Deze hogere concentraties antilichamen zouden passieve immuniteit tegen kinkhoest moeten bieden voor de zuigeling in de eerste 2 tot 3 maanden van zijn of haar leven, zoals aangetoond door observationele werkzaamheidsstudies.

Immunogeniciteit bij zuigelingen en peuters gebeuren uit vrouwen die werden gevaccineerd tijdens de zwangerschap

Voor zuigelingen geboren uit vrouwen die werden gevaccineerd met Triaxis of Triaxis Polio tijdens de zwangerschap, werd de immunogeniciteit van routinematige vaccinatie van zuigelingen beoordeeld in meerdere gepubliceerde studies. Gegevens over de respons van zuigelingen op kinkhoest- en niet-kinkhoestantigenen werden tijdens het eerste levensjaar geëvalueerd.
Maternale antilichamen, afgeleid na vaccinatie met Triaxis of Triaxis Polio tijdens de zwangerschap, kunnen geassocieerd worden met het afzwakken van de immuunrespons van de zuigeling tegen actieve immunisatie tegen kinkhoest. Op basis van huidige epidemiologische studies heeft deze afzwakking mogelijk geen klinische relevantie.
Gegevens uit meerdere studies toonden geen klinisch relevante verzwakking aan door vaccinatie tijdens de zwangerschap met Triaxis of Triaxis Polio en de respons van de zuigelingen of peuters tegen antigenen tegen difterie, tetanus, *Haemophilus influenzae* type b, gedeactiveerd poliovirus of pneumokokken.
Werkzaamheid tegen kinkhoest bij zuigelingen geboren uit vrouwen die tijdens de zwangerschap werden gevaccineerd

De werkzaamheid van het vaccin in de eerste 2–3 maanden van het leven van zuigelingen geboren uit vrouwen die tegen kinkhoest werden gevaccineerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap, werd geëvalueerd in 3 observationele studies. De algemene werkzaamheid bedroeg >90%.

Tabel 5: Vaccineffectiviteit (VE) tegen klinkhoest in 3 retrospectieve onderzoeken bij jonge zuigelingen geboren van moeders die tijdens de zwangerschap met Triaxis of Triaxis Polio zijn gevaccineerd.

Locatie	Vaccin	VE (95% BI)	Methode schatting VE	Duur follow-up zuigelingen
VK	Triaxis Polio	93% (81, 97)	Unmatched case-control	2 maanden
VS	Triaxis*	91,4% (19,5, 99,1)	Cohort regressive model	2 maanden
VK	Triaxis Polio	93% (89, 95)	Screening (case-coverage)	3 maanden

*Ongeveer 99% van de vrouwen werden gevaccineerd met Triaxis

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor vaccins is de evaluatie van farmacokinetisch eigenschappen niet vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, toxiciteit bij zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus en postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE EIGENSCHAPPEN

6.1 Lijst van hulpstoffen

Fenoxyethanol
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden mag Triaxis niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren. Gooi het vaccin weg als het bevroren is geweest.
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Stabiliteitsgegevens tonen aan dat de vaccincomponenten 72 uur stabiel zijn bij temperaturen tot 25°C. Aan het einde van deze periode moet Triaxis worden gebruikt of weggegooid. Deze gegevens zijn uitsluitend bedoeld als leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van tijdelijke temperatuurschommelingen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Triaxis voorgevulde spuiten van 1,5 ml met een zachte tipcap (dopje)

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met een zuigerstop (bromobutylelastomeer) en een Luer-Lock-adapter, met een zachte tipcap (rubber)

Verpakking met 1 of 10 voorgevulde spuit(en) zonder naald(en).
Verpakking met 1 of 10 voorgevulde spuit(en) met 1 of 2 aparte naald(en) (roestvrij staal).
De zachte tipcaps (dopjes) van de voorgevulde spuiten bevatten een derivaat van natuurlijk rubberlatex.

Triaxis voorgevulde spuiten van 1 ml met een harde tipcap (dopje)

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met een zuigerstop (chloorbutylelastomeer) en een Luer-Lock-adapter, met een harde tipcap (synthetisch isopreenbromobutyl + polypropyleen)

Verpakking met 1 of 10 voorgevulde spuit(en) zonder naald(en).
Verpakking met 1 voorgevulde spuit met 1 of 2 aparte naald(en) (roestvrij staal).
Verpakking met 10 voorgevulde spuit(en) met 1 aparte naald (roestvrij staal).
Verpakking met 1 of 10 voorgevulde spuit(en) met veiligheidsschild (polycarbonaat).

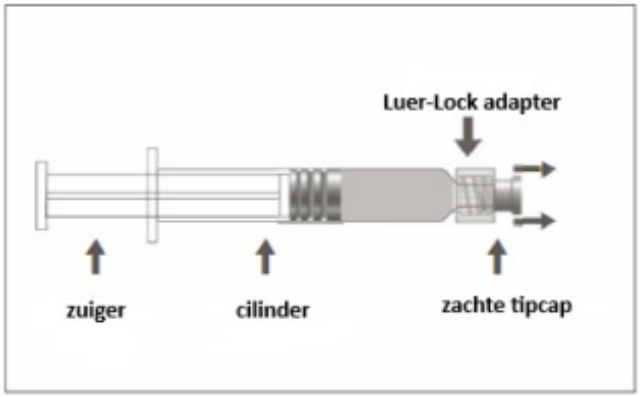
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

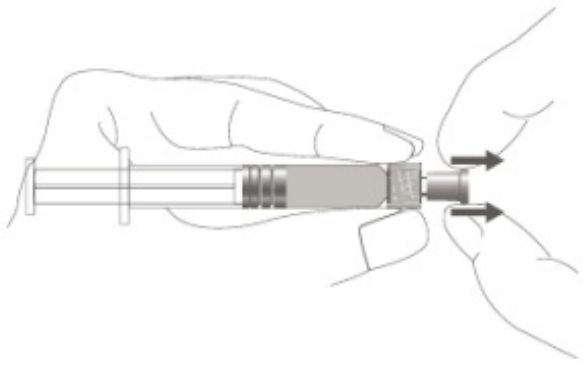
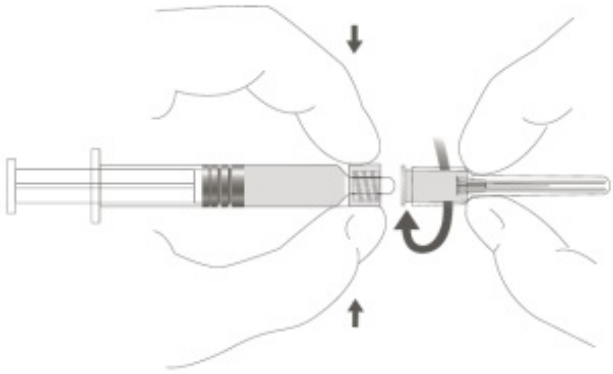
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het normale voorkomen van het vaccin is een uniforme, troebele, witte suspensie die tijdens de bewaring kan bezinken en klonterige of schilferige aggregaten kan vormen. Schud goed met de voorgevulde spuit om de suspensie uniform te verdelen voor u het vaccin toedient. Als aggregaten aanwezig zijn, kan het product opnieuw worden geschud totdat een uniforme suspensie is verkregen.

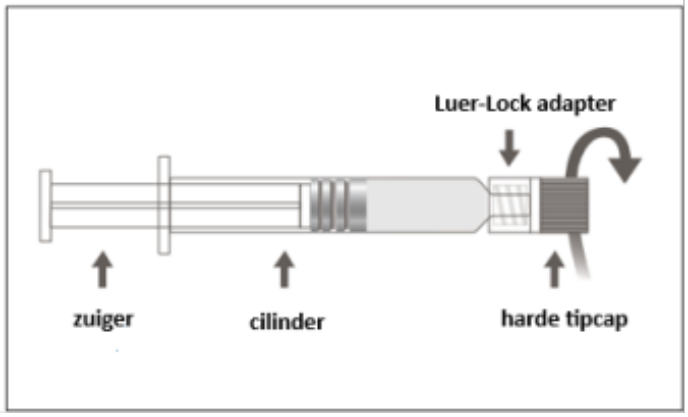
Voorbereiding voor toediening

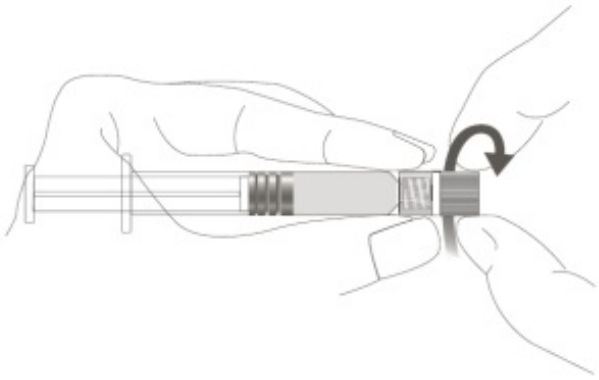
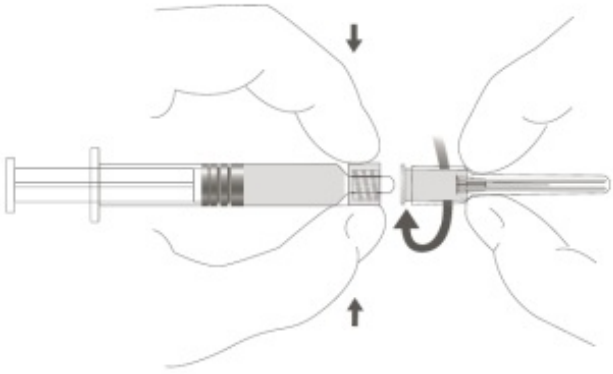
De voorgevulde spuit kan worden geleverd met een Luer-Lock met een zachte tipcap (Afbeelding A) of een harde tipcap (Afbeelding B). De spuit met suspensie voor injectie moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd. In het geval van vreemde deeltjes, lekkage, voortijdige activering van de zuiger of defecte tipcap, gooit u de voorgevulde spuit weg. De spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en mag niet opnieuw worden gebruikt.
Gebruiksaanwijzing van de voorgevulde spuit met Luer-Lock:
Afbeelding A: Luer-Lock-spuit met zachte tipcap (dopje)



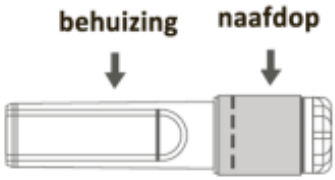
Stap 1: Houd de Luer-Lock-adapter in één hand vast (voorkom dat u de zuiger of cilinder van de spuit vasthoudt) en trek de tipcap eraf.	
Stap 2: Om de naald aan de spuit te bevestigen, draait u de naald voorzichtig met de klok mee in de Luer-Lock-adapter tot u lichte weerstand voelt.	

Afbeelding B: Luer-Lock-spuit met harde tipcap (dopje)



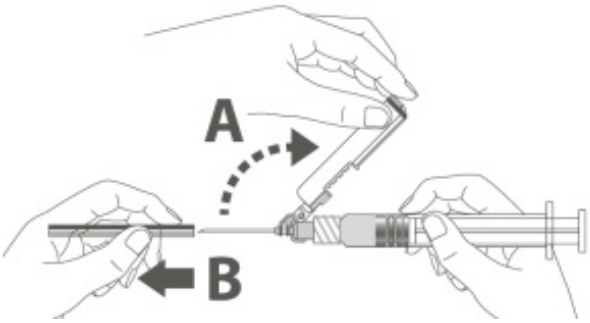
Stap 1: Houd de Luer-Lock-adapter in één hand vast (voorkom dat u de zuiger of cilinder van de spuit vasthoudt) en schroef de tipcap los door deze te draaien.	
Stap 2: Om de naald aan de spuit te bevestigen, draait u de naald voorzichtig in de Luer-Lock-adapter tot u lichte weerstand voelt.	

< Instructies voor gebruik van de veiligheidsnaald in een voorgevulde spuit met Luer-Lock:
Volg stap 1 en 2 hierboven om de Luer-Lock-spuit en naald voor te bereiden voor bevestiging.

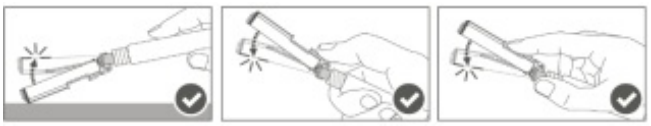
Afbeelding C: veiligheidsnaald (in behuizing)	**Afbeelding D: onderdelen van de veiligheidsnaald (kant-en-klaar)**
	

Stap 3: Trek de behuizing van de veiligheidsnaald in rechte lijn van de naald. De naald is bedekt door het veiligheidsschild en de beschermer.

Stap 4:
A:Verwijder het veiligheidsschild van de naald in de richting van de cilinder volgens de getoonde hoek.
B:Trek de beschermer in rechte lijn van de naald.

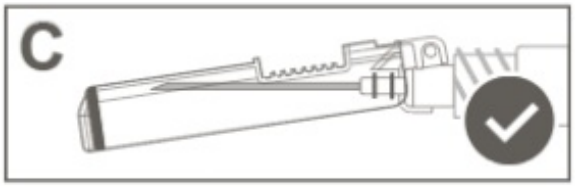


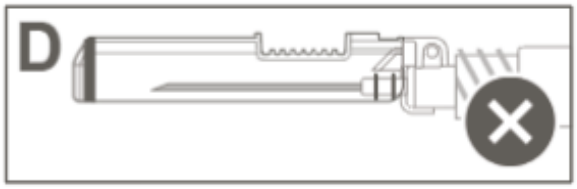
Stap 5: Nadat de injectie is voltooid, vergrendel (activeer) het veiligheidsschild door één van de drie (3) geïllustreerde **éénhandige** technieken: oppervlak-, duim- of vingeractivatie.
Opmerking: Activatie wordt bevestigd door een hoorbare en/of voelbare “klik.”



Stap 6: Controleer visueel de activatie van het veiligheidsschild. Het veiligheidsschild moet **volledig vergrendeld (geactiveerd)** zijn, zoals getoond in afbeelding C.

Afbeelding D toont dat het veiligheidsschild **NIET volledig is vergrendeld (niet geactiveerd).**





Opgelet: Probeer niet het veiligheidsapparaat te ontgrendelen (deactiveren) door de naald met kracht uit het veiligheidsschild te halen.

>

Verwijdering

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

De dop van naalden mag niet worden teruggeplaatst.

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly, Frankrijk

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

BE502222

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/04/2016
Datum van laatste verlenging: 23/12/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2025.