

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Triaxis, suspensie voor injectie  
Difterie, tetanus, kinkhoest (acellulair, component)  
Vaccin (geadsorbeerd, gereduceerd antigeengehalte)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

Difterietoxoïd	minimum 2 IE* (2 Lf)
Tetanustoxoïd	minimum 20 IE* (5 Lf)
Kinkhoestantigenen:	
Kinkhoesttoxoïd	2,5 microgram
Filamenteus hemagglutinine	5 microgram
Pertactine	3 microgram
Fimbriale agglutinogenen types 2 en 3	5 microgram
Geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat	1,5 mg (0,33 mg Al <sup>3+</sup> )

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie

Triaxis ziet eruit als een troebele witte vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Triaxis (Tdap) is geïndiceerd voor:

Actieve immunisatie tegen tetanus, difterie en kinkhoest bij personen vanaf de leeftijd van 4 jaar als herhalingsdosis na een primaire immunisatie.

Passieve bescherming tegen kinkhoest bij 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 kinkhoest en in de meeste gevallen ook tegen tetanus en difterie.

Om de mate van bescherming tegen de ziekte te optimaliseren kan een maand later een aanvullende dosis van een vaccin dat entstoffen tegen difterie en tetanus (dT) bevat worden toegediend, gevolgd door een toediening van een 3de dosis van difterie- of dT-bevattend vaccin 6 maanden na de eerste dosis (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 hervaccinatie om de immuniteit te stimuleren tegen difterie, tetanus en kinkhoest, met intervallen van 5 tot 10 jaar (zie rubriek 5.1.).

Triaxis kan worden gebruikt voor 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 kinkhoest 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.).

#### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Voor instructies over het gebruik van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6

### **4.3. Contra-indicaties**

- Triaxis mag niet worden toegediend aan personen met bekende overgevoeligheid voor
  - vaccins tegen difterie, tetanus of kinkhoest
  - één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1)
  - eventuele residuele productiebestanddelen (formaldehyde en glutaaraldehyde), die in niet-detecteerbare sporenhoeveelheden aanwezig kunnen zijn.
- Triaxis mag niet worden toegediend aan personen die een encefalopathie van onbekende oorsprong hebben doorgemaakt binnen 7 dagen na een vorige vaccinatie met een kinkhoest bevattend vaccin.
- Net als 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 primaire immunisatie.

Met betrekking tot het interval tussen een booster dosis Triaxis en de voorgaande booster dosis 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 in het aantal bijwerkingen dat wordt gezien bij de toediening van een boostervaccin dat tetanus, difterie en kinkhoest bevat al vanaf 4 weken, in vergelijking met minstens 5 jaar na een eerdere dosis van vaccins die tetanus en difterie bevatten.

### **Vóór immunisatie**

Vaccinatie moet vooraf gegaan worden door een beoordeling van de medische geschiedenis van de persoon (in het bijzonder de vaccinatiegeschiedenis en mogelijke bijwerkingen). Bij personen met een geschiedenis van een ernstige of hevige reactie binnen 48 uur na een vorige injectie met een vaccin dat soortgelijke bestanddelen bevat, moet de toediening van Triaxis zorgvuldig worden overwogen.

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 tetanustoxoïd bevatten, inclusief Triaxis, moet de beslissing tot toediening van een vaccin dat een tetanusantoxine 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 totdat een behandelingsregime is vastgelegd en de aandoening is gestabiliseerd.

De immunogeniteit van het vaccin kan verminderd zijn door een immunosuppressieve behandeling of immunodeficiëntie. Het verdient aanbeveling 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 stollingsstoornissen, moeten intramusculaire injecties met voorzichtigheid worden toegediend vanwege het risico op bloedingen. In dit geval kan toediening van Triaxis via een diepe subcutane injectie in overweging worden genomen, ondanks het hogere risico van lokale reacties.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor de toediening van injecteerbare vaccins, zoals Triaxis. Er dienen procedures gehanteerd te worden om letsel door het vallen te voorkomen en om op gepaste wijze om te gaan met syncopale reacties.

### **Andere overwegingen**

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

Zoals bij alle geadsorbeerde vaccins kan een hardnekkige zwelling optreden op de plaats van injectie, in het bijzonder na toediening in de oppervlakkige lagen van het subcutane 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 naar gelijktijdige toediening, mag Triaxis gelijktijdig met een van de volgende vaccins worden toegediend: geïnactiveerd griepvaccin, hepatitis B-vaccin, geïnactiveerd of oraal poliovaccin en recombinant humaan papillomavirus-vaccin (zie rubriek 4.8), volgens de officiële 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 wordt verwezen 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 prospectieve observationele 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 bestaat. 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 en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8. Bijwerkingen

### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken werd Triaxis in totaal aan 3.234 personen, onder wie 298 kinderen (4 t/m 6 jaar), 1.184 adolescenten (11 t/m 17 jaar) en 1.752 volwassenen (18 t/m 64 jaar) toegediend. De meest voorkomende reacties na de vaccinatie waren 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 signalen en symptomen waren meestal beperkt qua intensiteit en traden op binnen 48 uur na de vaccinatie. Ze verdwenen allen zonder sequelen.

Tijdens een klinisch onderzoek werd een veiligheidsanalyse uitgevoerd bij 1.042 gezonde mannelijke en vrouwelijke adolescenten in de leeftijd van 10 t/m 17 jaar. Zij kregen quadrivalent humaan papillomavirusvaccin tegen types 6/11/16/18 (Gardasil) tegelijk met een dosis Triaxis en een dosis quadrivalent geconjugeerd vaccin tegen meningokokken serogroepen A, C, Y en W135. Het veiligheidsprofiel in de groepen met gelijktijdige en niet-gelijktijdige toediening was vergelijkbaar. In de groep met gelijktijdige toediening werden hogere frequenties van zwelling op de Gardasil-injectieplaats en kneuzing en pijn op de Triaxis-injectieplaats waargenomen. De verschillen die werden waargenomen tussen de groepen met gelijktijdige en niet-gelijktijdige toediening waren minder dan 7% en bij een meerderheid van de proefpersonen waren de gemelde bijwerkingen mild tot matig in intensiteit.

### b. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden ingedeeld volgens frequentie aan de hand van de volgende conventie:

Zeer vaak	( $\geq 1/10$ )
Vaak	( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )
Soms	( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )
Zelden	( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ )
Zeer zelden	( $< 1/10.000$ )
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 postmarketingbijwerkingen 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 worden deze bijwerkingen in de frequentie categorie “Niet bekend” ingedeeld.

**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)
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>	Niet bekend	Overgevoeligheidsreactie (anafylactisch) (angio- oedeem, oedeem, huiduitslag, hypotensie)*		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Zeer vaak	Anorexia (verminderde eetlust)		
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>	Zeer vaak	Hoofdpijn		
	Niet bekend	Paresthesie*, hypo-esthesie*, Guillain-Barré- syndroom*, brachiale neuritis*, facialisparalyse*, convulsies*, syncope*, myelitis*		
<b>Hartaandoeningen</b>	Niet bekend	Myocarditis*		
<b>Maagdarmstelsel- aandoeningen</b>	Zeer vaak	Diarree	Diarree, misselijkheid	Diarree
	Vaak	Misselijkheid, braken	Braken	Misselijkheid, braken
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Vaak	Huiduitslag		
	Niet bekend	Pruritus*, urticaria*		
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Zeer vaak		Algemene pijn of spierzwakte, artralgie of zwellling van de gewrichten	Algemene pijn of spierzwakte
	Vaak	Algemene pijn of spierzwakte, artralgie of zwellling van de gewrichten		Artralgie of zwellling van de gewrichten
	Niet bekend	Myositis*		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornis- sen</b>	Zeer vaak	Vermoeidheid/ast henie	Vermoeidheid/a sthenie, rillingen	Vermoeidheid/ asthenie
	Vaak	Pyrexie, rillingen, axillaire adenopathie	Pyrexie, axillaire adenopathie	Pyrexie, rillingen, axillaire adenopathie
<b>Reacties op de injectieplaats**</b>	Zeer vaak	Pijn op de injectieplaats, erytheem, zwelling		
	Niet bekend	Kneuzing op de injectieplaats*, steriel abces op de injectieplaats*, knobbelje op de injectieplaats*		

\* Postmarketingbijwerkingen

\*\* Zie paragraaf c)

### c. 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.

#### d. 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, inclusief 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 proefpersonen) en vermoeidheid (bij 31,5% van de proefpersonen).

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9. Overdosering**

Niet van toepassing.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Pertussis, gezuiverd antigeen, gecombineerd met toxoïden.  
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) <sup>1</sup> (N=265) %	Adolescenten (11 - 17 jaar) <sup>2</sup> (N=527) %	Volwassenen (18 - 64 jaar) <sup>2</sup> (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 <sup>3</sup>	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.

<sup>1</sup> Studie Td508 werd gevoerd in Canada bij kinderen van 4-6 jaar oud.

<sup>2</sup> Studie Td506 werd gevoerd in de Verenigde Staten bij adolescenten van 11-17 jaar oud en volwassenen van 18-64 jaar oud.

<sup>3</sup> Voor kinderen in studie Td508 die vooraf werden geprimeerd 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 het Sweden I-werkzaamheidsonderzoek ten aanzien van kinkhoest, uitgevoerd tussen 1992 en 1996, 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 booster dosis van Triaxis bij adolescenten en volwassenen was hoger dan wat werd vastgesteld in een huishoudelijk contact-onderzoek die in het onderzoek was genest.

**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 het Zweden I-werkzaamheidsonderzoek met DtaP (PPI-populatie<sup>1</sup>)**

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

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

<sup>1</sup> Geschikte deelnemers voor wie immunogeniciteitsgegevens beschikbaar waren.

<sup>2</sup> Studie Td506 werd gevoerd in de Verenigde Staten bij adolescenten van 11-17 jaar oud en volwassenen van 18-64 jaar oud. Antilichaam-GMC's, gemeten in ELISA-eenheden, werden afzonderlijk berekend voor zuigelingen, adolescenten en volwassenen.

<sup>3</sup> 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).

<sup>4</sup> GMC's na Triaxis 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*

Er werden serologische follow-up studies uitgevoerd na 3, 5 en 10 jaar bij personen die eerder waren geïmmuniseerd met een enkele booster dosis Triaxis. De persistentie van seroprotectie tegen difterie en tetanus, en de seropositiviteit tegen kinkhoest zijn samengevat in tabel 4.

**Tabel 4: Persistentie van seroprotectie/seropositiviteitspercentages (%) bij kinderen, adolescenten en volwassenen 3, 5 en 10 jaar na een dosis Triaxis (PPI-populatie<sup>1</sup>)**

		Kinderen (4-6 jaar) <sup>2</sup>	Adolescenten (11-17 jaar) <sup>3</sup>		Volwassenen (18-64 jaar) <sup>3</sup>			
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		% Seroprotectie/Seropositiviteit						
Difterie (SN, IE/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, IE/mL)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100
Kinkhoest (ELISA, EU/mL)								
PT	Sero-positiviteit <sup>4</sup>	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;

<sup>1</sup> Geschikte deelnemers voor wie er immunogeniciteitsgegevens beschikbaar waren voor ten minste één antilichaam op het specifieke tijdstip.

<sup>2</sup> Studie Td508 werd gevoerd in Canada bij kinderen van 4–6 jaar oud.

<sup>3</sup> Studie Td506 werd gevoerd in de Verenigde Staten bij adolescenten van 11–17 jaar oud en volwassenen van 18–64 jaar oud.

<sup>4</sup> Percentage deelnemers met antilichamen ≥5 EU/mL voor PT, ≥3 EU/mL 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 hervaccinatie*

De immunogeniciteit van Triaxis na hervaccinatie 10 jaar na een eerdere dosis Triaxis of Triaxis Polio is geëvalueerd. Eén maand na vaccinatie had ≥ 98,5% van de onderzoeksdeelnemers een seroprotectief

antilichaamniveau ( $\geq 0,1$  IE/ml) bereikt voor difterie en tetanus, en had  $\geq 84\%$  een boosterrespons op de kinkhoestantigenen bereikt. (Een kinkhoestboosterrespons werd gedefinieerd als een antilichaamconcentratie na vaccinatie van:  $\geq 4$  keer de LLOQ als het niveau voor vaccinatie  $< \text{LLOQ}$  was. Of  $\geq 4$  keer het niveau voor vaccinatie, als dat  $\geq \text{LLOQ}$  was, maar  $< 4$  keer de LLOQ. Of  $\geq 2$  keer het niveau voor vaccinatie als dat  $\geq 4$  keer de LLOQ was).

Op basis van de gegevens m.b.t. serologische follow-up en hervaccinatie kan Triaxis worden gebruikt in plaats van een dT-vaccin om de immuniteit tegen kinkhoest naast difterie en tetanus te stimuleren.

#### *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 afzakken 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 kinkhoest 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)	VE schattingsmethode	Duur follow-up zuigelingen
VK	Triaxis Polio	93% (81, 97)	unmatched case-control	2 maanden
VS	Triaxis*	91,4% (19,5, 99,1)	cohort regressiemodel	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 farmacokinetische 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 naar toxiciteit bij herhaalde dosering en toxiciteit bij zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus en postnatale ontwikkeling.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1. Lijst van hulpstoffen

Fenoxyethanol  
Water voor injectie

### 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

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

### 6.3. Houdbaarheid

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 injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

0,5 mL suspensie voor injectie in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (elastomeer) en een zegel (aluminium) met plastic flip-offkapje.

Verpakkingsgrootten van 1, 5 of 10.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

##### **Gebruiksaanwijzingen**

Parenterale geneesmiddelen moeten voor de toediening visueel worden gecontroleerd op vreemde partikels en/of verkleuring. Indien één van beide omstandigheden wordt waargenomen, moet het geneesmiddel vernietigd worden.

Het normale uiterlijk van het vaccin is een homogene, troebele, witte suspensie die tijdens de bewaring kan bezinken. Schud goed met de injectieflacon om de suspensie uniform te verdelen voor u het vaccin toedient.

Wanneer een dosis wordt toegediend uit een flacon met stop, mogen noch de stop, noch het metalen zegel dat de stop bevestigt worden verwijderd.

##### **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**

In het register ingeschreven onder RVG 105801

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

Datum van inschrijving: 26 maart 2010  
Datum van laatste verlenging: 19 januari 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.5 en 7: 2 december 2024