

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TRIAXIS POLIO, suspensie voor injectie in voorgevulde spuit

Difterie, Tetanus, Kinkhoest (acellulair, component) en Poliomyelitis (geïnactiveerd) vaccin (geadsorbeerd, gereduceerd antigeengehalte)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 mL) bevat:

Difterietoxoïd	niet minder dan 2 IE* (2 Lf)
Tetanustoxoïd	niet minder dan 20 IE* (5 Lf)
Kinkhoest antigenen	
Kinkhoesttoxoïd.....	2,5 microgram
Filamenteus hemagglutinine	5 microgram
Pertactine	3 microgram
Fimbriale agglutinogenen 2 en 3	5 microgram
Poliovirus (geïnactiveerd)**	
Type 1 (Mahoney)	40 D-antigeneenheden
Type 2 (MEFI)	8 D-antigeneenheden
Type 3 (Saukett)	32 D-antigeneenheden
Aluminiumfosfaat als adsorbans	1,5 mg (0,33 mg als Al ³⁺)

* Als laagste betrouwbare grens (p=0.95) van activiteit, gemeten volgens de test beschreven in de Europese farmacopee.

** Gekweekt op Vero cellen

TRIAXIS POLIO kan sporen bevatten van formaldehyde, glutaaraldehyde, streptomycine, neomycine, polymyxine B en bovien serumalbumine, die worden gebruikt in 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 in voorgevulde spuit

TRIAXIS POLIO is een homogene, troebele, witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TRIAXIS POLIO (Tdap-IPV) is bestemd voor:

Actieve immunisatie tegen difterie, tetanus, kinkhoest en poliomyelitis bij personen vanaf drie jaar, als booster volgend op 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 POLIO dient te gebeuren op basis van officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor alle geïndiceerde leeftijdsgroepen wordt een eenmalige injectie van één dosis (0,5 ml) aanbevolen.

Bij adolescenten en volwassenen met een onbekende of onvolledige difterie- of tetanusvaccinatiestatus kan een enkele dosis TRIAXIS POLIO worden toegediend als onderdeel van een vaccinatierreeks om te beschermen tegen kinkhoest en poliomyelitis en in de meeste gevallen ook tegen tetanus en difterie. Om de mate van bescherming tegen difterie en tetanus te optimaliseren kan een maand later een aanvullende dosis van een vaccin dat entstoffen tegen difterie en tetanus bevat (dT-vaccin) worden toegediend, gevolgd door toediening van een derde dosis van een dT-bevattend vaccin zes maanden na de eerste dosis (zie rubriek 5.1). Het aantal doses en de toedieningsmomenten dienen te worden vastgesteld op basis van de plaatselijke aanbevelingen.

TRIAxis POLIO 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 POLIO kan worden gebruikt voor de behandeling van tetanus-gevoelige verwondingen met of zonder gelijktijdige injectie van tetanusimmunoglobuline volgens de officiële aanbevelingen.

TRIAxis POLIO 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 POLIO moet intramusculair worden toegediend, bij voorkeur in de musculus deltoideus.

TRIAxis POLIO mag niet worden toegediend in de gluteale streek; intradermale of subcutane routes mogen niet worden gebruikt (in uitzonderlijke gevallen kan subcutane toediening 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 POLIO mag niet toegediend worden aan personen met een bekende overgevoeligheid voor
 - vaccins tegen difterie-, tetanus-, kinkhoest- of poliomyelitis
 - één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1)

- eventuele residuen van het bereidingsproces (formaldehyde, glutaaraldehyde, streptomycine, neomycine, polymyxine en bovien serumalbumine), die in ondetecteerbare sporenhoeveelheden aanwezig kunnen zijn
- TRIAXIS POLIO 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 vaccinatie met TRIAXIS POLIO worden uitgesteld in geval van acute ernstige febrile ziekte. Een milde infectie (bijv. een milde infectie van de bovenste luchtwegen) is geen contra-indicatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

TRIAXIS POLIO mag niet worden gebruikt voor basisvaccinatie.

Voor het interval tussen een booster dosis TRIAXIS POLIO en de voorafgaande booster dosis van een vaccin dat difterie en/of tetanus bevat, moeten in het algemeen de officiële aanbevelingen worden gevolgd. Klinische gegevens over volwassenen hebben aangetoond dat er geen klinisch relevant verschil was in het aantal bijwerkingen na toediening van TRIAXIS POLIO al vanaf 4 weken na een voorafgaande dosis van een vaccin dat tetanus en difterie bevat in vergelijking met toediening na tenminste 5 jaar na een voorafgaande dosis van een vaccin dat tetanus en difterie bevat.

Voorafgaand aan immunisatie

Vaccinatie moet vooraf gegaan worden door een beoordeling van de medische geschiedenis van de te vaccineren 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 van een vaccin met soortgelijke componenten, moet de vaccinatie met TRIAXIS POLIO 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 in geval een zeldzame anafylactische reactie optreedt na toediening van het vaccin.

Indien het syndroom van Guillain-Barré trad binnen 6 weken na een eerdere toediening van vaccins die tetanustoxoïd bevatten, moet de beslissing om vaccin te geven dat tetanustoxoïd bevat, inclusief TRIAXIS POLIO, berusten op een zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen en eventuele risico's.

TRIAXIS POLIO mag niet toegediend worden aan personen met een progressieve of onstabiele neurologische aandoening, ongecontroleerde epilepsie of progressieve encefalopathie, totdat een behandeling is vastgelegd en de aandoening is gestabiliseerd.

Het aantal en de ernst van bijwerkingen bij ontvangers van tetanustoxoïd worden beïnvloed door het aantal eerdere doses en het niveau van reeds bestaande antitoxines.

Door een immunosuppressieve behandeling of immunodeficiëntie kan de immunogeniciteit van het vaccin verminderd worden. Het verdient aanbeveling de vaccinatie uit te stellen tot na afloop van een dergelijke aandoening of behandeling, indien dit praktisch haalbaar is. Toch wordt vaccinatie van personen besmet

met HIV 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, met inachtneming van de officiële aanbevelingen, toediening van TRIAXIS POLIO via een diepe subcutane injectie worden overwogen, ondanks het hogere risico op lokale reacties.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, de toediening van injecteerbare vaccins, zoals TRIAXIS POLIO. 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 bij alle vaccins is het mogelijk dat niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunreactie wordt opgewekt (zie rubriek 5.1).

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.

Hulpstof met bekend effect

TRIAXIS POLIO bevat 1,01 miligram alcohol (ethanol) per 0,5 mL dosis. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

TRIAXIS POLIO kan gelijktijdig worden toegediend met een dosis geïnactiveerd influenzavaccin, gebaseerd op de resultaten van een klinisch onderzoek in personen van 60 jaar en ouder.

TRIAXIS POLIO kan gelijktijdig worden toegediend met een dosis hepatitis B-vaccin.

TRIAXIS POLIO kan gelijktijdig worden toegediend met een dosis recombinant humaan papillomavirusvaccin zonder dat een significante interferentie optreedt met de antilichaamrespons op een van de bestanddelen van een van beide vaccins. Er was echter wel een trend waarneembaar naar lagere anti-HPV GMT's in de groep die beide vaccins gelijktijdig toegediend kreeg. De klinische significantie van deze waarneming is onbekend. Dit is gebaseerd op de resultaten van een klinisch onderzoek waarin TRIAXIS POLIO gelijktijdig werd toegediend met de eerste dosis Gardasil (zie rubriek 4.8).

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 geneesmiddelen. In overeenstemming met de algemeen aanvaarde vaccinatierichtlijnen mag TRIAXIS POLIO, aangezien het een geïnactiveerd product is, gelijktijdig met andere vaccins of immunoglobulines op een afzonderlijke injectieplaats worden toegediend..

In geval van een immunosuppressieve therapie, zie rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

TRIAxis POLIO 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 POLIO of TRIAXIS (Tdap; met dezelfde hoeveelheden antigenen tegen tetanus, difterie en kinkhoest als TRIAXIS POLIO) 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 POLIO 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 effect van toediening van TRIAXIS POLIO tijdens de borstvoeding is niet geëvalueerd. Aangezien TRIAXIS POLIO toxoïden of geïnactiveerde antigenen bevat, zal het naar verwachting geen risico vormen voor het kind dat borstvoeding krijgt. De voordelen versus het risico van toediening van TRIAXIS POLIO voor vrouwen die borstvoeding geven, dienen geëvalueerd te worden door de gezondheidsmedewerkers.

Vruchtbaarheid

TRIAxis POLIO is niet beoordeeld in vruchtbaarheidsonderzoeken.

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.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens klinische onderzoeken werd TRIAXIS POLIO toegediend aan 1.384 personen, waaronder 390 kinderen in de leeftijd van 3 tot en met 6 jaar en 994 adolescenten en volwassenen. De meest frequent

gemelde reacties volgend op de vaccinatie omvatten lokale reacties op de plaats van de injectie (pijn, roodheid en zwelling). Deze signalen en symptomen waren doorgaans mild van aard en traden binnen de 48 uur na vaccinatie op (bij kinderen van 3 tot en met 6 jaar werden bijwerkingen geobserveerd binnen 24 uur en 7 dagen na de vaccinatie). Ze verdwenen allen zonder sequel.

Er was een trend waarneembaar naar een hoger aantal lokale en systemische reacties bij adolescenten ten opzichte van volwassenen. In beide leeftijdsgroepen was pijn ter hoogte van de injectieplaats de meest optredende bijwerking.

Laat optredende lokale bijwerkingen (dat wil zeggen een lokale bijwerking die 3 tot 14 dagen na de immunisatie optrad of toenam in ernst), zoals pijn, erytheem en zwelling op de plaats van injectie, traden op in minder dan 1,2% van de gevallen. De meeste gerapporteerde bijwerkingen traden op binnen 24 uur na vaccinatie.

Uit een klinisch onderzoek met 843 gezonde adolescente mannen en vrouwen van 11 tot en met 17 jaar, bleek dat bij gelijktijdige toediening van de eerste dosis Gardasil met TRIAXIS POLIO meer zwelling op de injectieplaats en meer hoofdpijn werden gerapporteerd na gelijktijdige toediening. De geobserveerde verschillen waren < 10% en bij de meeste patiënten waren de bijwerkingen mild tot matig in intensiteit.

b. Tabel met bijwerkingen

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

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	($<1/10.000$), inclusief incidentele gevallen
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

In tabel 1 staan de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken en ook de spontaan gemelde bijkomende bijwerkingen tijdens wereldwijd postmarketing-gebruik van TRIAXIS POLIO. Gegevens over bijwerkingen bij kinderen werden verzameld uit klinische onderzoeken bij kinderen van 3 t/m 5 jaar en 5 t/m 6 jaar. De hoogste frequentie uit de onderzoeken is weergegeven. Aangezien postmarketing bijwerkingen vrijwillig zijn gemeld door een populatie van onbekende omvang, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de frequentie of om een causaal verband te leggen met blootstelling aan het vaccin. Daarom wordt de frequentie van deze bijwerkingen aangeduid als 'niet bekend'.

Tabel 1: Gegevens over bijwerkingen uit klinische onderzoeken en wereldwijd postmarketing-gebruik

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Kinderen 3 t/m 6 jaar	Adolescenten en volwassenen
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Niet bekend	Lymfadenopathie*	
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Niet bekend	Anafylactische reacties, zoals urticaria, gezichtsoedeem en dyspnoe*	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Zeer vaak		Hoofdpijn
	Vaak	Hoofdpijn	
	Niet bekend	Convulsies, vasovagale syncope, syndroom van Guillain-Barré, aangezichtsverlamming, myelitis, brachiale neuritis, voorbijgaande paresthesie/hypoesthesie van het gevaccineerde ledemaat, duizeligheid*	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Diarree	Misselijkheid
	Vaak	Braken, misselijkheid	Diarree, braken
	Niet bekend	Buikpijn	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Uitslag	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Zeer vaak		Artralgie/gewrichtszwelling, myalgie
	Vaak	Artralgie/gewrichtszwelling	

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Kinderen 3 t/m 6 jaar	Adolescenten en volwassenen
	Niet bekend	Pijn in gevaccineerde ledemaat*	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Zeer vaak	Fatigue/asthenie, koorts†	Fatigue/asthenie, koude rillingen
		Pijn op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats	
	Vaak	Prikkelbaarheid, dermatitis op de injectieplaats, bloeduitstorting op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats	koorts‡
	Niet bekend	Malaise, bleekheid*, uitgebreide zwelling van het ledemaat‡, Induratie op de injectieplaats*	

* Postmarketing bijwerkingen

† Koorts werd gemeten als een temperatuur van $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ in kindergroepen en als een temperatuur van $\geq 38^{\circ}\text{C}$ in de groep adolescenten en volwassenen

‡ Zie rubriek c)

§ werd waargenomen in een frequentie van zeer vaak bij adolescenten en volwassenen, in studies met TRIAXIS (Tdap-component van TRIAXIS POLIO; bevat dezelfde hoeveelheden difterie-, tetanus- en pertussisantigenen)

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Volgend op de toediening van TRIAXIS POLIO is melding gemaakt van uitgebreide zwelling van het ledemaat die zich kan uitbreiden van de injectieplaats tot voorbij één of beide gewrichten en die vaak gepaard gaat met erytheem en soms met blaren. Het merendeel van deze reacties trad binnen 48 uur na vaccinatie op en verdween na gemiddeld 4 dagen spontaan zonder sequelen.

Het risico lijkt afhankelijk te zijn van het aantal eerdere doses d/DTaK-vaccin, met een verhoogd risico na de 4^e en 5^e dosis.

d. Pediatriche patiënten

Het veiligheidsprofiel van TRIAXIS POLIO bij 390 kinderen van 3 t/m 6 jaar zoals vermeld in tabel 1 is afkomstig uit twee klinische onderzoeken:

In een klinisch onderzoek ontvingen 240 kinderen op de leeftijd van 3, 5 en 12 maanden een basisvaccinatie met een DTaK-vaccin zonder bijkomende dosis in het tweede levensjaar. Deze kinderen werden op de leeftijd van 5 t/m 6 jaar gevaccineerd met TRIAXIS POLIO.

150 kinderen die op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden een basisvaccinatie kregen met een DTK-vaccin (zonder bijkomende dosis in het tweede levensjaar) kregen TRIAXIS POLIO op de leeftijd van 3 t/m 5 jaar.

In beide onderzoeken waren de percentages meest voorkomende systemische bijwerkingen binnen 7 t/m 10 dagen na vaccinatie minder dan 10%. Alleen koorts ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) en vermoeidheid werden gerapporteerd bij meer dan 10% van de personen in de leeftijd van 3 t/m 6 jaar. Daarnaast werd prikkelbaarheid gerapporteerd in meer dan 10% van de personen in de leeftijd van 3 t/m 5 jaar (zie tabel 1). Ernstige zwelling van voorbijgaande aard van de geïnjecteerde bovenarm werd gemeld bij $< 1\%$ van de kinderen van 5 t/m 6 jaar.

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

4.9 Overdosering

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gecombineerd bacteriële en virale vaccins.

Vaccin tegen difterie, tetanus, kinkhoest en poliomyelitis.

ATC-code: J07CA02

Klinische onderzoeken

De immunoreacties van kinderen van 3 tot 6 jaar oud, adolescenten en volwassenen één maand na vaccinatie met TRIAXIS POLIO, zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 2: Immunrespons 4 weken na vaccinatie met REPEVAX

Antilichaam	Criteria	Kinderen 3-5 jaar oud ¹ (n = 148)	Kinderen 5-6 jaar oud ² (n = 240)	Volwassenen en adolescenten ³ (n = 994)
Difterie (SN, IE/mL)	≥ 0,1	100%	99,4%	92,8%
Tetanus (ELISA, IE/ml of EE/mL) ⁴	≥ 0,1	100%	99,5%	100%
Kinkhoest (ELISA, EE/mL)	≥5 ⁵	99,3%	91,2%	99,7%
PT		99,3%	99,1%	99,9%
FHA		100%	100%	99,6%
PRN		100%	99,5%	99,8%
FIM				
IPV (SN, titer)		100%	100%	99,9%
Type 1	≥ 1:8	100%	100%	100%
Type 2		100%	100%	100%
Type 3				

ELISA: Enzymgelinkt immunoassay; EE: ELISA-eenheden; IPV: geïnactiveerd poliovaccin; IE: internationale eenheden; n: aantal deelnemers die REPEVAX kregen; SN: seroneutralisatie.

¹ Studies U01-Td5I-303 en U02-Td5I-402 werden uitgevoerd in het VK met kinderen die eerder waren behandeld met DTwP en OPV toen ze 2, 3 en 4 maanden oud waren. In U01-Td5I-303 werden kinderen van 3,5-5 jaar ingeschreven. U02-Td5I-402 werden kinderen van 3-3,5 jaar ingeschreven.

² De Zweedse 5.5-studie werd uitgevoerd bij Zweedse kinderen van 5-6 jaar oud die eerder waren voorbehandeld met DTaP en IPV toen ze 3, 5 en 12 maanden oud waren.³ Studies TD9707 en TD9809 werden uitgevoerd in Canada. In TD9707 werden adolescenten van 11-17 jaar en volwassenen van 18-64 jaar ingeschreven. In studie TD9809 werden adolescenten van 11-14 jaar ingeschreven.

⁴ Tetanuseenheden verschilden per testlaboratorium. De resultaten waren in IE/ml voor de Zweedse 5.5-studie en in EE/mL voor de andere studies.

⁵ Antilichamniveaus van ≥5 EE/mL werden voorgesteld als mogelijke surrogaatmarkers ter bescherming tegen kinkhoest door Storsaeter J et al. Vaccine 1998;16:1907-16.

Het gebruik van TRIAXIS POLIO bij kinderen van 3 tot 6 jaar is gebaseerd op studies waarin TRIAXIS POLIO werd toegediend als de vierde dosis (eerste booster) van vaccins tegen difterie, tetanus, kinkhoest en poliomyelitis. Robuuste immunresponsen werden waargenomen na een enkele dosis TRIAXIS POLIO bij kinderen die waren voorbehandeld met ofwel een volcellig vaccin tegen kinkhoest (DTwP) en OPV (Britse studies; leeftijd 3-5 jaar) of een acellulair vaccin tegen kinkhoest (DTaP) en IPV (Zweedse studie; leeftijd 5-6 jaar) tijdens de kinderjaren.

De veiligheid en immunogeniciteit van TRIAXIS POLIO bij volwassenen en adolescenten bleken vergelijkbaar te zijn met de veiligheid en immunogeniciteit die werden vastgesteld bij een eenmalige booster dosis van geadsorbeerde Td- of geadsorbeerde Td Poliovaccins die een vergelijkbare hoeveelheid tetanus- en difterietoxoïden en geïnactiveerde poliovirussen van de types 1, 2 en 3 bevatten.

De zwakkere antilichamenrespons op het difterietoxoïde bij volwassenen is waarschijnlijk te wijten aan deelnemers aan de onderzoeken met een onvolledige of onzekere vaccinatiegeschiedenis.

Een serologische correlatie voor bescherming tegen kinkhoest is niet vastgesteld. Na vergelijking met gegevens uit de Zweedse I-studies naar doeltreffendheid bij kinkhoest, uitgevoerd tussen 1992 en 1996, waarbij na primaire vaccinatie met het DTaP-zuigelingspreparaat voor kinkhoest van Sanofi Pasteur met acellulaire kinkhoestcomponent een beschermende werkzaamheid van 85% tegen de ziekte kinkhoest werd bevestigd, wordt ervan uitgegaan dat TRIAXIS POLIO in klinische studies een beschermende antilichamenrespons tegen kinkhoest heeft teweeggebracht bij kinderen, adolescenten en volwassenen.

Antilichaampersistentie

Een hoofdonderzoek uitgevoerd met TRIAXIS biedt serologische follow-up gegevens op 3,5 en 10 jaar bij personen die eerder geïmmuniseerd waren met een enkele booster dosis TRIAXIS. Persistentie van seroprotectie voor difterie en tetanus, en seropositiviteit voor pertussis is samengevat in Tabel 3.

Tabel 2: Persistentiecijfers (%) van seroprotectie/seropositiviteit voor difterie en tetanus bij kinderen, adolescenten en volwassenen op 3, 5 en 10 jaar na een dosis TRIAXIS (Tdap-component van TRIAXIS POLIO) (PPI-populatie¹)

		Kinderen (4-6 jaar) ²	Adolescenten (11-17 jaar) ³			Volwassenen (18-64 jaar) ³		
Tijd sinds TRIAXIS-dosis		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, EE/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: Enzymgelinkt immunoassay; EE: ELISA-eenheden; IE: internationale eenheden; N: aantal deelnemers met beschikbare gegevens; PPI: immunogeniciteit volgens het protocol; SN: seroneutralisatie; ¹In aanmerking komende deelnemers voor wie immunogeniciteitsgegevens beschikbaar waren voor ten minste één antilichaam bij het gespecificeerde tijdstip.

² Studie Td508 werd uitgevoerd in Canada bij kinderen van 4-6 jaar oud.

³ Studie Td506 werd uitgevoerd in de Verenigde Staten bij adolescenten van 11-17 jaar oud en volwassenen van 18-64 jaar oud.

⁴ Percentage deelnemers met antilichamen ≥ 5 EE/mL voor PT, ≥ 3 voor FHA en PRN, en ≥ 17 EE/mL voor FIM voor de opvolging na 3 jaar; ≥ 4 EE/mL voor PT, PRN en FIM, en ≥ 3 EE/mL voor FHA voor de opvolging na 5 jaar en 10 jaar.

Opvolgingsstudies uitgevoerd met TRAXIS POLIO leveren serologiegegevens op na 1, 3, 5 en 10 jaar bij personen die eerder waren geïmmuniseerd met een enkele booster dosis TRIAXIS. Persistentie van seroprotectie tegen difterie en tetanus, seropositiviteit tegen kinkhoest en seroprotectieve antilichamniveaus (≥1:8 verdunning) voor elk poliovirus (type 1, 2 en 3) zijn samengevat in tabel 4.

Tabel 4: Persistentie van seroprotectie/seropositiviteitspercentages (%) bij kinderen, adolescenten en volwassenen na 1, 3, 5 en 10 jaar na een dosis TRIAXIS POLIO (ITT-populatie¹)

		Kinderen (3,5-5 jaar) ²			Adolescenten (11-17 jaar) ²				Volwassenen (18-64 jaar) ²			
Tijd sinds TRIAXIS POLIO-dosis		1 jaar	3 jaar	5 jaar	1 jaar	3 jaar	5 jaar	10 jaar	1 jaar	3 jaar	5 jaar	10 jaar
Deelnemers		N=36-37	N=36	N=38-48	N=64	N=117	N=108	N=97-107	N=32	N=135-136	N=127	N=67-79
Antilichaam		% seroprotectie/seropositiviteit										
Difterie (SN, IE/mL)	≥ 0,1	89,2	72,2	75,0	71,9	85,2	77,1	68,5	62,5	55,6	35,2	32,9
	≥ 0,01	100	100	100	100	99,1	96,2	99,1	90,6	91,9	79,2	84,8
Tetanus (ELISA, IE/mL)	≥ 0,1	100	100	100	100	100	100	97,2	100	97,8	98,4	93,7
Kinkhoest (ELISA, EE/mL)	Seropositiviteit ^{3,4}											
PT		89,2	61,1	55,3	98,4	96,6	99,1	87,6	100	97,1	97,6	91,0
FHA		100	94,4	100	100	99,1	99,1	98,1	100	100	100	100
PRN		97,3	91,7	95,7	100	99,1	100	88,8	100	99,3	98,4	93,7
FIM		100	100	95,7	98,4	98,3	98,1	100	93,8	94,1	93,7	98,7
IPV (SN, titer)	≥ 1:8											
Type 1		100	100	97,9	98,4	100	100	NA	100	100	100	NA
Type 2		100	100	100	100	100	100	NA	100	100	100	NA
Type 3		100	97,2	95,7	98,4	100	98,2	NA	100	100	100	NA

ELISA: Enzymgelinkt immunoassay; EE: ELISA-eenheden; IPV: geïnactiveerd poliovaccin; ITT: intent-to-treat; IE: internationale eenheden; N: aantal deelnemers met beschikbare gegevens; NA: niet geanalyseerd; SN: seroneutralisatie.

¹ ITT-populatie: Studie U01-Td5I-303: Geschikte deelnemers voor wie immunogeniciteitsgegevens beschikbaar waren voor ten minste één antilichaam op het gespecificeerde tijdstip en in jaar 5. Studie TD9707: Geschikte deelnemers voor wie immunogeniciteitsgegevens beschikbaar waren voor ten minste één antilichaam op het gespecificeerde tijdstip.

² Studie U01-Td5I-303-LT uitgevoerd in het VK met kinderen van 3,5-5 jaar oud; studie TD9707-LT uitgevoerd in Canada met adolescenten van 11-17 jaar oud en volwassenen van 18-64 jaar oud.

³ Voor U01-Td5I-303-LT: percentage deelnemers met antilichamen ≥ 5 EE/mL voor PT, ≥ 3 voor FHA en ≥ 4 voor PRN en voor FIM voor de opvolging na 1-jaar; ≥ 4 EE/mL voor PT, FIM en PRN, en ≥ 3 EE/mL voor FHA voor de opvolging na 3 jaar en 5 jaar.

⁴ Voor TD9707-LT: percentage deelnemers met antilichamen ≥ 5 EE/mL voor PT, ≥ 3 EE/mL voor FHA en PRN, en ≥ 17 EE/mL voor FIM voor alle tijdpunten behalve 10 jaar; ≥ 4 EE/mL voor PT, FIM en PRN en ≥ 3 EE/mL voor FHA voor opvolging na 10 jaar.

Immunogeniciteit na hervaccinatie

De immunogeniciteit van TRIAXIS na hervaccinatie 10 jaar na een eerdere dosis van TRIAXIS of TRIAXIS POLIO, is geëvalueerd. Een maand na vaccinatie had ≥ 98,5% van de studiedeelnemers seroprotectieve antilichaamconcentraties (≥ 0,1 IE/ml) bereikt voor difterie en tetanus, en ≥ 84% bereikte boosterresponsen op de pertussisantigenen. (Een pertussis boosterrespons werd beschreven als een post-vaccinatie antilichamenconcentratie ≥ 4 keer de LLOQ (Onderlimiet van de kwantificatie) indien het pre-vaccinatie niveau < LLOQ was; ≥ 4 keer het pre-vaccinatie niveau indien dat ≥ LLOQ was, maar < 4 keer de LLOQ; of ≥ 2 keer het pre-vaccinatie niveau indien dat ≥ 4 keer de LLOQ was).

Op basis van de serologische follow-up en hervaccinatie van de gegevens kan TRIAXIS POLIO worden gebruikt in plaats van een dT-vaccin of dT-IPV-vaccin om de immuniteit tegen kinkhoest naast difterie, tetanus en polio te stimuleren.

Immunogeniciteit bij naïeve personen

Na toediening van een dosis TRIAXIS POLIO aan 330 volwassenen ≥ 40 jaar die in de voorgaande 20 jaar geen enkel difterie- en tetanus vaccin hadden gekregen:

- bleek $\geq 95,8\%$ van de volwassenen seropositief (≥ 5 IE/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 $\geq 0,1$ en $\geq 0,01$ IE/ml;
- werd bij 98,5% en 99,7% seroprotectie tegen tetanus vastgesteld bij een drempelwaarde van respectievelijk $\geq 0,1$ en $\geq 0,01$ IE/ml;
- en werd bij $\geq 98,8\%$ seroprotectie tegen polio (type 1, 2 en 3) vastgesteld bij een drempelwaarde van een verdunning van $\geq 1:8$.

Na toediening van twee bijkomende doses van een vaccin tegen difterie, tetanus en polio aan 316 proefpersonen, 1 en 6 maanden na de eerste dosis, bedroegen de seroprotectiepercentages tegen difterie 94,6% en 100% (bij respectievelijk $\geq 0,1$ en $\geq 0,01$ IE/ml), het seroprotectiepercentage tegen tetanus 100% (bij $\geq 0,1$ IE/ml) en seroprotectiepercentages tegen polio (type 1, 2 en 3) 100% (bij een verdunning van $\geq 1:8$) (zie tabel 4).

Tabel 5: Serologische immuunstatus (seroprotectie/seropositiviteitspercentages en GMC/GMT) voorafgaand aan vaccinatie en na iedere dosis van een uit 3 doses bestaand vaccinatieschema waarbij toediening van TRIAXIS POLIO (dosis 1) gevolgd werd door toediening van 2 doses REVAXIS 1 en 6 maanden later (dosis 2 en 3), bij personen die in overeenstemming met het protocol gevaccineerd waren (FAS)

Antigeen	Criteria	Voorafgaand aan vaccinatie	Na dosis 1 TRIAXIS POLIO®	Na dosis 2 REVAXIS®	Na dosis 3 REVAXIS®
		N=330	N=330	N=325	N=316
Difterie (SN, IE/mL)	GMC	0,059	0,813	1,373	1,489
	95%-BI	[0,046; 0,077]	[0,624; 1,059]	[1,100; 1,715]	[1,262; 1,757]
	≥0,1	44,5%	82,4%	90,5%	94,6%
	95%-BI	[39,1; 50,1]	[77,9; 86,4]	[86,7; 93,4]	[91,5; 96,8]
	≥0,01	72,4%	92,7%	96,0%	100%
	95%-BI	[67,3; 77,2]	[89,4; 95,3]	[93,3; 97,9]	[98,8; 100]
Tetanus (ELISA, IE/mL)	GMC	0,48	6,82	7,60	5,46
	95%-BI	[0,39;0,60]	[5,92;7,87]	[6,77;8,52]	[5,01;5,96]
	≥0,1	81,2%	98,5%	100%	100%
	95%-BI	[76,6; 85,3]	[96,5; 99,5]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
	≥0,01	92,4%	99,7%	100%	100%
	95%-BI	[89,0; 95,0]	[98,3; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Poliomyelitis (SN, 1/verd.)					
Type 1	GMC	162,6	2869,0	2320,2	1601,9
	95%-BI	[133,6; 198,0]	[2432,9; 3383,4]	[2010,9; 2677,0]	[1425,4; 1800,3]
	≥8	93,3%	99,4%	100%	100%
	95%-BI	[90,1; 95,8]	[97,8; 99,9]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Type 2	GMC	164,5	3829,7	3256,0	2107,2
	95%-BI	[137,6;196,8]	[3258,5;4501,1]	[2818,2;3761,7]	[1855,7;2392,8]
	≥8	95,5%	100%	100%	100%
	95%-BI	[92,6; 97,4]	[98,9; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Type 3	GMC	69,0	5011,4	3615,6	2125,8
	95%-BI	[56,9; 83,6]	[4177,4; 6012,0]	[3100,5; 4216,4]	[1875,5; 2409,6]
	≥8	89,1%	98,8%	99,7%	100%
	95%-BI	[85,2; 92,2]	[96,9; 99,7]	[98,3; 100]	[98,8; 100]
Kinkhoest (ELISA, EU/mL)					
PT	GMC	7,7	41,3		
	95%-BI	[6,8; 8,7]	[36,7; 46,5]		
	≥5	-	96,3%	-	-
	95%-BI		[93,6; 98,1]		
FHA	GMC	28,5	186,7		
	95%-BI	[25,5; 31,8]	[169,6; 205,6]		
	≥5	-	100%	-	-
	95%-BI		[98,9; 100]		
PRN	GMC	7,7	328,6		
	95%-BI	[6,7; 8,9]	[273,0; 395,6]		
	≥5	-	99,4%	-	-
	95%-BI		[97,8; 99,9]		
FIM	GMC	6,1	149,6		
	95%-BI	[5,2; 7,1]	[123,6; 181,0]		
	≥5	-	95,8%	-	-
	95%-BI		[93,0; 97,7]		

GMC: geometrisch gemiddelde van de antilichaamconcentraties; GMT: geometrisch gemiddelde van de antilichaamtiters; BI: betrouwbaarheidsinterval; SN: seroneutralisatie; ELISA: 'Enzyme-linked Immunosorbent Assay'; verd.: verdunding.

FAS: volledige analyseset – hiertoe behoren alle personen bij wie de dosis van het studievaccin was toegediend en van wie er immunogeniciteitsgegevens van na de vaccinatie beschikbaar waren.

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 geboren uit vrouwen die werden gevaccineerd tijdens de zwangerschap

Voor zuigelingen geboren uit vrouwen die werden gevaccineerd met TRIAXIS POLIO of TRIAXIS 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 POLIO of TRIAXIS 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 POLIO of TRIAXIS 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 6: Vaccineffectiviteit (VE) tegen kinkhoest in 3 retrospectieve onderzoeken bij jonge zuigelingen geboren van moeders die tijdens de zwangerschap met TRIAXIS POLIO of TRIAXIS 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 regressie 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 farmacokinetische eigenschappen niet vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens onthulden geen speciale risico's voor mensen op basis van conventioneel onderzoek naar de toxiciteit van herhaalde doses.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Fenoxyethanol

Ethanol

Polysorbaat 80

Water voor injecties

Zie rubriek 2 voor adjuvans

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden mag TRIAXIS POLIO 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 invriezen. Gooi het vaccin weg als het bevroren is geweest.
De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 mL suspensie in voorgevulde spuit (glas) met zuigerstopper (elastomeer: chloorbutyl), zonder aangehechte naald, met dopje (synthetisch isopreen-broombutyl) – verpakkingsgrootte van 1, 10 of 20.

0,5 mL suspensie in voorgevulde spuit (glas) met zuigerstopper (elastomeer: chloorbutyl), zonder aangehechte naald, met dopje (synthetisch isopreen broombutyl) en 1 of 2 afzonderlijke 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

Gebruiksaanwijzingen

Parenteraal toegediende producten moeten visueel worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of verkleuring alvorens ze worden gebruikt. Indien er vreemde deeltjes of verkleuringen worden vastgesteld, moet het geneesmiddel vernietigd worden.

Het normale uiterlijk van het vaccin is een homogene, troebele, witte suspensie die kan sedimenteren tijdens de bewaring. Schud de voorgevulde spuit krachtig om de suspensie uniform te verdelen alvorens het vaccin toe te dienen.

Bij naaldloze spuiten moet de naald stevig op het uiteinde van de voorgevulde spuit worden gedrukt en 90 graden worden gedraaid.

Verwijderen

Alle ongebruikte medicinale producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften.

De dop van naalden mag niet worden teruggeplaatst.

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

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 27569

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

Datum van eerste verlening: 15 januari 2003

Datum van laatste verlenging: 2 november 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.6 en 5.1: 22 juli 2021.