

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Priorix-Tetra, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Mazelen-, bof-, rubella- en varicellavaccin (levend)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat 1 dosis (0,5 ml):

mazelenvirus <sup>1</sup> Schwarz-stam (levend, verzwakt)	niet minder dan 10 <sup>3,0</sup> CCID <sub>50</sub> <sup>3</sup>
bofvirus <sup>1</sup> RIT 4385 stam, afgeleid van Jeryl Lynn-stam (levend, verzwakt)	niet minder dan 10 <sup>4,4</sup> CCID <sub>50</sub> <sup>3</sup>
rubellavirus <sup>2</sup> Wistar RA 27/3 stam (levend, verzwakt)	niet minder dan 10 <sup>3,0</sup> CCID <sub>50</sub> <sup>3</sup>
varicellavirus <sup>2</sup> OKA-stam (levend, verzwakt)	niet minder dan 10 <sup>3,3</sup> PFU <sup>4</sup>

<sup>1</sup> geproduceerd in cellen van kippenembryo's

<sup>2</sup> geproduceerd in menselijke diploïde (MRC-5) cellen

<sup>3</sup> 'Cell Culture Infective Dose' 50%

<sup>4</sup> plaquevormende eenheden ('Plaque Forming Units')

Dit vaccin bevat een spoor van neomycine. Zie rubriek 4.3.

### Hulpstof met bekend effect

Dit vaccin bevat 14 mg sorbitol per dosis.

Dit vaccin bevat 6,5 nanogram para-aminobenzoëzuur per dosis en 583 microgram fenylalanine per dosis (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Voor reconstitutie is het poeder wit tot enigszins roze gekleurd en het oplosmiddel een heldere, kleurloze vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Priorix-Tetra is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van personen vanaf de leeftijd van 11 maanden tegen mazelen, bof, rubella (rode hond) en varicella (waterpokken).

Het gebruik bij zuigelingen van 9 tot 10 maanden kan onder speciale omstandigheden worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Opmerking: het gebruik van Priorix-Tetra dient te worden gebaseerd op officiële aanbevelingen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

### *Personen vanaf de leeftijd van 11 maanden*

Personen vanaf de leeftijd van 11 maanden dienen twee doses (elk van 0,5 ml) Priorix-Tetra te ontvangen. De leeftijd waarop personen Priorix-Tetra ontvangen, dient te zijn gebaseerd op officiële aanbevelingen\*, die variëren aan de hand van de epidemiologie van de ziektes.

Bij voorkeur\* wordt een periode van 6 weken tot 3 maanden tussen de doses in acht genomen. Wanneer de eerste dosis op de leeftijd van 11 maanden wordt gegeven, dient de tweede dosis binnen 3 maanden daarna te worden toegediend. Onder geen beding mag de tussenperiode korter dan 4 weken zijn (zie rubriek 5.1).

Andere mogelijkheden, in overeenstemming met officiële aanbevelingen\* kunnen zijn:

- één enkele dosis Priorix-Tetra kan worden toegediend aan personen die al één dosis van een ander mazelen-, bof- en rubellavaccin (BMR) en/of één dosis van een ander varicellavaccin hebben gekregen
- één dosis Priorix-Tetra kan worden toegediend, gevolgd door een enkele dosis van een ander mazelen-, bof-, rubellavaccin (BMR) en/of één dosis van een ander varicellavaccin

*\* De officiële aanbevelingen kunnen variëren wat betreft het interval tussen de doses en wat betreft de noodzaak van twee of één dosis van mazelen-, bof- en rubella- en van varicellabevattende vaccins.*

### *Kinderen van 9 tot 10 maanden*

Wanneer een epidemiologische situatie vaccinatie bij zuigelingen jonger dan 11 maanden vereist, kan de eerste dosis Priorix-Tetra gegeven worden vanaf de leeftijd van 9 maanden. Een tweede dosis Priorix-Tetra dient drie maanden na de eerste dosis te worden gegeven (zie rubriek 5.1).

### Wijze van toediening

Het vaccin dient subcutaan (SC) of intramusculair (IM) te worden toegediend in het buitenste deel van de bovenarm of in het hogere anterolaterale deel van de dij.

Het vaccin dient bij voorkeur subcutaan toegediend te worden aan personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over de reconstitutie van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Zoals bij andere vaccins dient de toediening van Priorix-Tetra te worden uitgesteld bij personen die een acute, ernstige ziekte met koorts hebben. Echter, de aanwezigheid van een lichte infectie zoals een verkoudheid hoeft niet te leiden tot uitstel van de vaccinatie.

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1 of voor neomycine. Een voorgeschiedenis van contactdermatitis na blootstelling aan neomycine vormt geen contra-indicatie. Voor allergie voor eieren, zie rubriek 4.4.

Overgevoeligheid na een eerdere toediening van mazelen-, bof-, rubella- en/of varicellavaccins.

Ernstige humorale of cellulaire (primaire of verworven) immunodeficiëntie, bijv. ernstige gecombineerde immunodeficiëntie, agammaglobulinemie en aids of symptomatische hiv-infectie of een leeftijdsspecifiek CD4+ T-lymfocytenpercentage bij kinderen jonger dan 12 maanden: CD4+ <25%; kinderen tussen 12-35 maanden: CD4+ <20%; kinderen tussen 36-59 maanden: CD4+ <15% (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap. Daarnaast moet zwangerschap tot 1 maand na vaccinatie worden voorkomen (zie rubriek 4.6).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Traceerbaarheid

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

Zoals met alle injecteerbare vaccins dienen geschikte medische behandeling en toezicht altijd onmiddellijk beschikbaar te zijn in het geval dat er een zeldzame anafylactische reactie optreedt na toediening van het vaccin.

Men dient alcohol en andere desinfecterende middelen van de huid te laten verdampen voordat het vaccin wordt geïnjecteerd, omdat deze de verzwakte virussen in het vaccin inactief kunnen maken.

De vaccincomponenten mazelen en bof worden in celculturen van kippenembryo's geproduceerd en kunnen derhalve sporen van eiwitten van eieren bevatten. Personen met een voorgeschiedenis van anafylactische, anafylactoïde of andere onmiddellijke reacties (bijv. gegeneraliseerde urticaria, zwelling van de mond en keel, ademhalingsmoeilijkheden, hypotensie of shock) na het eten van eieren kunnen een groter risico lopen op onmiddellijke overgevoeligheidsreacties na vaccinatie, hoewel dit types reacties zeer zelden blijken voor te komen. Personen die na het eten van eieren een anafylactische reactie hebben gehad, dienen met uiterste voorzichtigheid te worden gevaccineerd en men dient een geschikte behandeling voor anafylactische reacties beschikbaar te hebben voor het geval dat zich een dergelijke reactie zou voordoen.

Salicylaten dienen gedurende 6 weken na elke vaccinatie met Priorix-Tetra te worden vermeden, omdat het syndroom van Reye is gemeld na het gebruik van salicylaten tijdens een natuurlijke varicella-infectie.

Er kan beperkte bescherming worden verkregen tegen mazelen of varicella via vaccinatie binnen maximaal 72 uur na blootstelling aan de natuurlijke ziekte.

##### *Koortsstuipen*

Er is een verhoogd risico op koorts en koortsstuipen 5 tot 12 dagen na de eerste dosis Priorix-Tetra waargenomen vergeleken met afzonderlijk toegediende BMR- en waterpokkenvaccins (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Vaccinatie van personen met een persoonlijke of familiegeschiedenis van convulsies (met inbegrip van koortsstuipen) moet met voorzichtigheid worden overwogen. Voor deze personen kan alternatieve immunisatie met afzonderlijke BMR- en waterpokkenvaccins voor de eerste dosis worden overwogen (zie rubriek 4.2). In elk geval moeten deze gevaccineerden worden gecontroleerd op koorts tijdens de risicoperiode.

Het aantal koortsgevallen is normaal gesproken hoog na de eerste dosis van mazelen-bevattende vaccins. Er was geen aanwijzing van een verhoogd risico op koorts na de tweede dosis.

##### *Immunogecompromiteerde patiënten*

Vaccinatie kan worden overwogen bij patiënten met geselecteerde immunodeficiënties bij wie de voordelen opwegen tegen de risico's (bijv. asymptomatische hiv-patiënten, deficiënties van IgG-subklassen, congenitale neutropenie, chronische granulomateuze ziekte en ziektes met complementdeficiëntie).

Er is een kans dat patiënten met een verzwakt immuunsysteem die geen contra-indicatie hebben voor deze vaccinatie (zie rubriek 4.3) niet zo goed reageren als immunocompetente personen; daarom kunnen sommige van deze patiënten in geval van contact mazelen, bof, rubella of varicella krijgen,

ondanks een juiste toediening van het vaccin. Deze patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op symptomen van mazelen, parotitis, rubella en varicella.

#### *Overdracht*

De overdracht van mazelen-, bof- en rubellavirussen van gevaccineerde personen naar personen die daarvoor vatbaar zijn en met wie men in contact komt is nooit gemeld, hoewel bekend is dat excretie van het rubellavirus via de keelholte ongeveer 7 tot 28 dagen na vaccinatie optreedt met een piek rond de 11<sup>de</sup> dag.

Er is aangetoond dat overdracht van het Oka-varicellavaccinivirus voorkomt met een hele lage incidentie bij seronegatieve contacten van gevaccineerden met uitslag. Overdracht van het Oka-varicellavaccinivirus van een gevaccineerde die geen uitslag ontwikkelt op een seronegatief contact kan niet worden uitgesloten.

Gevaccineerde personen, zelfs diegenen die geen varicella-achtige uitslag ontwikkelen, moeten, zoveel mogelijk, proberen nauw contact met personen die door hun vatbaarheid voor varicella een hoog risico lopen, te vermijden tot zes weken na vaccinatie. In omstandigheden waarin contact met personen die, door hun vatbaarheid voor varicella, een hoog risico lopen, niet kan worden vermeden, moet het potentiële risico op overdracht van het varicella vaccinivirus worden afgewogen tegen het risico op het krijgen en overdragen van een wildtype varicellavirus.

Personen die door hun vatbaarheid voor varicella een hoog risico lopen, zijn onder meer:

- immunogecompromitteerde personen (zie rubrieken 4.3 en 4.4)
- zwangere vrouwen voor wie geen gedocumenteerde positieve anamnese met varicella (waterpokken) is of bij wie uit laboratoriumonderzoek geen eerdere infectie kan worden aangetoond
- pasgeborenen van moeders voor wie geen gedocumenteerde positieve anamnese met waterpokken is of bij wie uit laboratoriumonderzoek geen eerdere infectie kan worden aangetoond

Priorix-Tetra mag onder geen beding intravasculair of intradermaal worden toegediend.

#### *Trombocytopenie*

Bij personen die aan trombocytopenie leden na de eerste dosis zijn gevallen van verergering van trombocytopenie en gevallen van heroptredende trombocytopenie gerapporteerd na vaccinatie met levend mazelen-, bof- en rubellavaccins. In dergelijke gevallen dient het risico versus het mogelijk voordeel van immunisatie met Priorix-Tetra zorgvuldig te worden afgewogen. Deze patiënten moeten met voorzichtigheid gevaccineerd worden en bij voorkeur via de subcutane route.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie, in het bijzonder bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verschillende neurologische signalen zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-clonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat niet bij alle gevaccineerde personen een beschermende immuunrespons wordt opgewekt. Net zoals bij andere varicellavaccins is aangetoond dat er gevallen van varicellaziekte zijn voorgekomen bij personen die eerder Priorix-Tetra hebben gekregen. Deze doorbraakgevallen zijn over het algemeen mild, met een kleiner aantal laesies en minder koorts dan in gevallen bij ongevaccineerde personen.

Er is een beperkt aantal meldingen over verspreide varicella waarbij de inwendige organen betrokken waren na vaccinatie met de Oka-varicellavaccinstam, hoofdzakelijk bij immunogecompromitteerde personen.

Interferentie met serologische testen (zie rubriek 4.5).

### Hulpstoffen met bekend effect

Priorix-Tetra bevat para-aminobenzoëzuur. Dit kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd) en in uitzonderingsgevallen ademhalingsproblemen (bronchospasme).

Dit vaccin bevat 583 microgram fenylalanine per dosis. Fenylalanine kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft.

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen in wezen 'kaliumvrij'.

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

Klinische studies hebben aangetoond dat Priorix-Tetra gelijktijdig kan worden toegediend met elk van de volgende monovalente of combinatievaccins [inclusief hexavalente vaccins (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: difterie-tetanus-acellulair pertussis- (DTPa) vaccin, *Haemophilus influenzae* type b- (Hib) vaccin, geïnactiveerd poliovaccin (IPV), hepatitis B-vaccin (HBV), meningokokken serogroep B-vaccin (MenB), meningokokken serogroep C-conjugaatvaccin (MenC), meningokokken serogroep A-, C-, W-135 en Y-conjugaatvaccin (MenACWY) en 10-valent pneumokokken conjugaatvaccin.

Door een verhoogd risico op koorts, gevoeligheid op de injectieplaats, verandering in eetgewoontes en prikkelbaarheid wanneer Bexsero gelijktijdig met Priorix-Tetra werd toegediend, kunnen, indien mogelijk, afzonderlijke vaccinaties worden overwogen.

Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens die het gebruik van Priorix-Tetra met enig ander vaccin onderbouwen.

Als Priorix-Tetra op hetzelfde moment gegeven wordt als een ander injecteerbaar vaccin, dan dienen de vaccins altijd toegediend te worden op verschillende injectieplaatsen.

#### *Serologische testen*

Als een tuberculinetest moet worden uitgevoerd dient deze voorafgaand aan of gelijktijdig met de vaccinatie te worden uitgevoerd, omdat is gemeld dat gecombineerde mazelen-, bof- en rubellavaccins een tijdelijke vermindering van de gevoeligheid van de huid voor tuberculine kunnen veroorzaken. Daar deze anergie tot 6 weken kan duren, dient de tuberculinetest niet binnen die periode na vaccinatie te worden uitgevoerd, om vals-negatieve resultaten te voorkomen.

Bij personen die humane gammaglobulines of een bloedtransfusie hebben gekregen dient de vaccinatie ten minste drie maanden te worden uitgesteld, vanwege de kans dat het vaccin mogelijk niet zal werken als gevolg van de op passieve wijze verworven antilichamen.

Na elke vaccinatie met Priorix-Tetra moeten salicylaten gedurende 6 weken worden vermeden (zie rubriek 4.4).

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### *Vruchtbaarheid*

Priorix-Tetra is niet onderzocht in vruchtbaarheidsstudies.

#### *Zwangerschap*

Zwangere vrouwen mogen niet worden gevaccineerd met Priorix-Tetra.

Schade aan de foetus is echter niet gedocumenteerd wanneer mazelen-, bof-, rubella- of varicellavaccins aan zwangere vrouwen werden gegeven.

Zwangerschap dient gedurende 1 maand na de vaccinatie te worden vermeden. Vrouwen die zwanger willen worden moet worden aangeraden daarmee te wachten.

#### *Borstvoeding*

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van Priorix-Tetra tijdens de borstvoeding bij de mens beschikbaar.

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten van Priorix-Tetra op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het wordt verwacht dat Priorix-Tetra geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

Het hieronder vermelde veiligheidsprofiel is gebaseerd op gegevens uit klinische studies waarin meer dan 6.700 doses Priorix-Tetra subcutaan werden toegediend aan meer dan 4.000 kinderen vanaf 9 tot 27 maanden oud. De voorvallen werden tot 42 dagen na vaccinatie vastgelegd.

De meest vaak voorkomende bijwerkingen na toediening van Priorix-Tetra zijn pijn en roodheid op de injectieplaats evenals koorts  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (rectaal) of  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  (oksel/oraal).

##### *Lijst van bijwerkingen in tabelvorm*

Gerapporteerde bijwerkingen worden hieronder weergegeven volgens de volgende frequenties:

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:	( $< 1/10.000$ )

##### *Klinische studiegegevens*

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	soms	bovenste luchtweginfectie
	zelden	otitis media
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	soms	lymfadenopathie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	soms	anorexie
Psychische stoornissen	vaak	prikkelbaarheid
	soms	huilen, zenuwachtigheid, insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	zelden	koortsstuipen*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	soms	rinitis
	zelden	hoesten, bronchitis
Maagdarmstelselaandoeningen	soms	vergrote parotisklier, diarree, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	uitslag

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	pijn en roodheid op de injectieplaats, koorts (rectaal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$ ; axillair/oraal: $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39^{\circ}\text{C}$ )*
	vaak	zwellling op de injectieplaats, koorts (rectaal $> 39,5^{\circ}\text{C}$ ; axillair/oraal $> 39^{\circ}\text{C}$ )**
	soms	lethargie, malaise, vermoeidheid

\* Het risico op koortsstuipen na vaccinatie van de eerste dosis met Priorix-Tetra bij kinderen in de leeftijd van 9 tot 30 maanden vergeleken met BMR-vaccin of gelijktijdige toediening van afzonderlijk BMR- en waterpokkenvaccin is bepaald in een retrospectieve databaseanalyse.

De studie bevatte 82.656 kinderen die met BMRV-, 149.259 die met BMR- en 39.203 die met afzonderlijke BMR- en varicellavaccins werden geïmmuniseerd.

Afhankelijk van de definitie van de gebeurtenis die werd gebruikt om koortsstuipen tijdens de belangrijkste risicoperiode 5 tot 12 dagen na de eerste dosis te identificeren, was de incidentie van koortsstuipen 2,18 (95% BI: 1,38; 3,45) of 6,19 (95% BI: 4,71; 8,13) per 10.000 personen voor de groep BMRV en 0,49 (95% BI: 0,19; 1,25) of 2,55 (95% BI: 1,67; 3,89) per 10.000 personen voor de vergelijkbare controlecohorten.

Deze gegevens betekenen één extra geval van koortsstuip per 5.882 of 2.747 personen die gevaccineerd zijn met Priorix-Tetra vergeleken met vergelijkbare controlecohorten die BMR- of BMR- en waterpokkenvaccin afzonderlijk kregen (toe te schrijven risico van 1.70 (95% BI: -1,86; 3,46) en 3.64 (95% BI: -6,11; 8,30) per 10.000 personen, respectievelijk) - zie rubriek 5.1.

\*\*Na toediening van de eerste dosering van het gecombineerde mazelen-, bof-, rubella-varicellavaccin zijn hogere incidenties van koorts (ongeveer 1,5 maal) gemeld vergeleken met gelijktijdige toediening van mazelen-, bof-, rubellavaccin en varicellavaccin op verschillende toedieningsplaatsen.

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd met Priorix-Tetra (BMRV) bij proefpersonen van > 6 jaar. Het veiligheidsprofiel van Priorix-Tetra bij proefpersonen > 6 jaar is geëxtrapoleerd uit de beschikbare gegevens van GlaxoSmithKline's BMR-vaccin (Priorix) en monovalente Oka-varicellavaccin (Varilrix). Het spectrum aan bijwerkingen, zoals koorts, rash, pijn op de injectieplaats, zwellling van de injectieplaats en injectieplaatsroodheid bij proefpersonen van > 6 jaar die Priorix of Varilrix kregen was vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gezien bij kinderen < 6 jaar die Priorix-Tetra kregen. In deze klinische onderzoeken is bewijs verkregen waaruit de conclusie kan worden getrokken dat de tweede dosis van het BMR-vaccin beter wordt verdragen voor wat betreft koorts dan de eerste dosis, terwijl de reactogeniciteit van het varicellavaccin meestal vergelijkbaar blijft onafhankelijk van de toegediende dosis. Zwellling van de injectieplaats wordt 'vaak' gemeld bij kinderen die Priorix-Tetra kregen, terwijl het 'zeer vaak' gemeld wordt in onderzoeken naar Varilrix bij adolescenten en volwassenen.

### **Postmarketing surveillancegegevens**

De volgende additionele bijwerkingen zijn in zeldzame gevallen waargenomen tijdens postmarketingbewaking. Aangezien deze bijwerkingen vrijwillig zijn gemeld vanuit een populatie van onbekende grootte, kan geen betrouwbare inschatting van de frequentie worden gemaakt.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	meningitis, herpes zoster*, mazelenachtig syndroom, bofachtig syndroom (waaronder orchitis, epididymitis en parotitis)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	trombocytopenie, trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen	allergische reacties (inclusief anafylactische en anafylactoïde reacties)
Zenuwstelselaandoeningen	encefalitis, cerebellitis, cerebrovasculair accident, Guillain Barré syndroom, myelitis transversa perifere neuritis, cerebellitis-achtige symptomen (waaronder voorbijgaande verstoorde gang en voorbijgaande ataxie)
Bloedvataandoeningen	vasculitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	erythema multiforme, varicella-achtige uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	artralgie, artritis

\* Deze bijwerking die na vaccinatie werd gemeld is ook een gevolg van een varicella-infectie die vrij in de natuur voorkomt. Er is geen indicatie dat herpes zoster vaker voorkomt na vaccinatie dan bij de ziekte die vrij in de natuur voorkomt.

### **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**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Vaccins, viraal vaccin, ATC-code: J07BD54

#### Werkzaamheid

De werkzaamheid van GlaxoSmithKline (GSK)'s monovalente Oka varicella (Varilrix) en Priorix-Tetra vaccins in het voorkomen van waterpokken is onderzocht in een groot gerandomiseerd klinisch onderzoek uitgevoerd in meerdere landen, waarbij GSK's gecombineerde mazelen-bof-rubella vaccin (Priorix) als actieve controle werd gebruikt. Het onderzoek is uitgevoerd in Europa waar varicellavaccinaties toentertijd niet routinematig werden uitgevoerd. Kinderen van 12-22 maanden oud ontvingen twee doses van Priorix-Tetra met een tussenperiode van zes weken of één dosis van Varilrix. De werkzaamheid van het vaccin tegen epidemiologisch of PCR (polymerasekettingreactie) bevestigde varicella (gedefinieerd met behulp van een voorgedefinieerde schaal) en tegen matige of ernstige vastgestelde varicella werd aangetoond na een primaire follow-up-periode van 2 jaar (gemiddelde duur 3,2 jaar). Aanhoudende werkzaamheid werd in hetzelfde onderzoek waargenomen tijdens de lange termijn follow-up-perioden van 6 jaar (gemiddelde duur 6,4 jaar) en 10 jaar (gemiddelde duur 9,8 jaar). De gegevens zijn weergegeven in de tabel hieronder.



Groep	Tijdstip	Werkzaamheid tegen bevestigde varicella ongeacht welke ernst	Werkzaamheid tegen matige of ernstige bevestigde varicella
<b>Priorix-Tetra (2 doses)</b> N = 2.489	Jaar 2	94,9% (97,5% BI: 92,4;96,6)	99,5% (97,5% BI: 97,5;99,9)
	Jaar 6 <sup>(1)</sup>	95,0% (95% BI: 93,6;96,2)	99,0% (95% BI: 97,7;99,6)
	Jaar 10 <sup>(1)</sup>	95,4% (95% BI: 94,0;96,4)	99,1% (95% BI: 97,9;99,6)
<b>Varilrix (1 dose)</b> N = 2.487	Jaar 2	65,4 % (97,5% BI: 57,2;72,1)	90,7% (97,5% BI: 85,9;93,9)
	Jaar 6 <sup>(1)</sup>	67,0% (95% BI: 61,8;71,4)	90,3% (95% BI: 86,9;92,8)
	Jaar 10 <sup>(1)</sup>	67,2% (95% BI: 62,3;71,5)	89,5% (95% BI: 86,1;92,1)

N = aantal personen die deelnamen en gevaccineerd zijn

(1) beschrijvende analyse

### Effectiviteit

Effectiviteitsgegevens suggereren een hoger niveau van bescherming en een daling van doorbraak varicella na twee doses van een varicella-bevattend vaccin dan na één dosis. De effectiviteit van twee doses Priorix-Tetra tijdens varicella-uitbraken in kinderdagverblijven in Duitsland, waar routinematige varicellavaccinatie wordt aanbevolen voor kinderen vanaf 11 maanden oud, was 91% (95% BI: 65; 98) tegen alle infecties en 94% (95% BI: 54; 99) tegen matige infecties.

De effectiviteit van één dosis Varilrix geschat in verschillende settings (uitbraken, case-control en database studies) varieert van 20-92% tegen alle varicella-infecties en van 86% - 100% tegen matige of ernstige infecties.

### Immuunrespons

Verschillende klinische studies hebben de immuunrespons, veroorzaakt door Priorix-Tetra (subcutaan toegediend), geëvalueerd. De anti-mazelen-, anti-bof- en anti-rubella-antilichaamtiteren zijn bepaald door middel van commercieel beschikbare “enzyme-linked immunosorbent assays”(ELISA).

Aanvullend werden anti-bof-antilichamen getitreerd door gebruik te maken van plaquereductie neutralisatieanalyse. Deze serologische parameters zijn wijd geaccepteerd als surrogaatmarkers voor immuunprotectie. Een gemodificeerd commercieel “indirect immunofluorescence assay” (IFA, inmiddels gedisccontinueerd) en een commercieel verkrijgbare ELISA werden gebruikt om de immuunrespons tegen varicella, veroorzaakt door Priorix-Tetra, te vergelijken met het GSK varicellavaccin.

In drie klinische studies, uitgevoerd in Europa (Oostenrijk, Finland, Duitsland, Griekenland, Polen) kregen ongeveer 2.000 ongevaccineerde kinderen tussen 11 en 23 maanden oud 2 doses Priorix-Tetra met een interval van 6 weken. Seroconversiepercentages en geometrische gemiddelde antilichaamconcentraties/-titers (GMC/GMT) worden in de onderstaande tabel samengevat.

Antilichaam-test (cut-off)	Na dosis 1		Na dosis 2	
	Seroconversie-percentages (95% BI)	GMC/GMT (95% BI)	Seroconversie-percentages (95% BI)	GMC/GMT (95% BI)
<b>Mazelen ELISA (150 mIE/ml)</b>	96,4% (BI: 95,5; 97,2)	3.184,5 (BI: 3.046,5; 3.328,7)	99,1% (BI: 98,6; 99,5)	4.828,6 (BI: 4.644,3; 5.020,1)
<b>Bof ELISA (231 E/ml)</b>	91,3% (BI: 90,0; 92,5)	976,7 (BI: 934,8; 1.020,5)	98,8% (BI: 98,2; 99,2)	1.564,4 (BI: 1.514,6; 1.615,8)
<b>Neutralisatie (1:28)</b>	95,4% (BI: 94,3; 96,3)	147,0 (BI: 138,6; 155,8)	99,4% (BI: 98,9; 99,7)	478,4 (BI: 455,1; 503,0)
<b>Rubella ELISA (4 IE/ml)</b>	99,7% (BI: 99,4; 99,9)	62,2 (BI: 60,0; 64,5)	99,9% (BI: 99,6; 100)	119,7 (BI: 116,4; 123,1)
<b>Varicella IFA (1:4)</b>	97,2% (BI: 96,3; 97,9)	97,5 (BI: 92,2; 103,1)	99,8% (BI: 99,5; 100)	2.587,8 (BI: 2.454,0; 2.728,9)
<b>ELISA (50 mIE/ml)</b>	89,4% (BI: 87,8; 90,8)	112,0 (BI: 93,5; 134,0)	99,2% (BI: 98,5; 99,6)	2.403,9 (BI: 1.962,4; 2.944,6)

Seroconversiepercentages en geometrische gemiddelde antilichaamconcentraties/-titers waren vergelijkbaar met degene die werden waargenomen na vaccinatie met Varilrix en Priorix.

Bij zuigelingen die op de leeftijd van 11 maanden voor het eerst werden gevaccineerd was het percentage met een beschermende mazelen titer (i.e.  $\geq 150$  mIE/ml) na de eerste dosis 91-92%, dit is lager dan het percentage dat wordt gevonden wanneer de eerste dosis wordt toegediend vanaf de leeftijd van 12 maanden.

De tweede dosis Priorix-Tetra induceert een toename van seroconversiepercentages en/of antilichaam-niveau's voor de mazelen-, bof- en rubellavaccincomponenten. Daarom wordt, om een infectie tijdens het interval tussen de doses te voorkomen, aangeraden de tweede dosis binnen drie maanden na de eerste dosis te geven.

Gegevens suggereren een hogere werkzaamheid en een afname in doorbraak-varicella na twee doses van het vaccin ten opzichte van één dosis. Dit correleert met een toename in anti-varicella-antilichamen die door de tweede dosis worden opgewekt, wat doet veronderstellen dat de tweede dosis van het varicella-antigeen als een booster fungeert.

De immuunrespons van Priorix-Tetra die werd toegediend als tweede dosis BMR-vaccin bij kinderen van 24 maanden tot 6 jaar oud werd geëvalueerd in 2 klinische studies. De kinderen waren eerder geprimeerd met respectievelijk een BMR-vaccin of een BMR-vaccin samen met een verzwakt levend varicellavaccin. Seropositiviteitspercentages voor anti-varicella-antilichamen waren 98,1% (IFA) bij kinderen die eerder met BMR waren gevaccineerd en 100% bij kinderen die eerder met een BMR-vaccin samen met een verzwakt levend varicellavaccin waren gevaccineerd. Seropositiviteitspercentages waren in beide studies 100% voor anti-mazelen, -bof en -rubella-antilichamen.

#### Immuunrespons bij proefpersonen van > 6 jaar

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van de immunogeniciteit van Priorix-Tetra bij proefpersonen van > 6 jaar. De immunogeniciteit van Priorix-Tetra bij proefpersonen > 6 jaar wordt geëxtrapoleerd uit de beschikbare gegevens met betrekking tot Priorix en Varilrix.

#### Immuunrespons bij kinderen van 9 tot 10 maanden

Een klinische studie uitgevoerd in Azië (Singapore) includeerde 300 gezonde kinderen die de eerste dosis vaccin toegediend kregen toen ze 9 tot 10 maanden oud waren. Van deze groep kregen 153 kinderen 2 doses Priorix-Tetra met een interval tussen de doses van 3 maanden en 147 kinderen kregen Priorix en Varilrix. Seroconversiepercentages en geometrische gemiddelde antilichaamconcentraties/-titers waren vergelijkbaar met degene die werden waargenomen na afzonderlijke vaccinatie met Varilrix en Priorix. Seroconversiepercentages na de eerste dosis Priorix-Tetra waren voor alle antigenen, met uitzondering van mazelen, vergelijkbaar met de percentages die werden gezien in andere klinische studies bij kinderen van 12-24 maand oud. Het seroconversiepercentage gerapporteerd voor mazelen bij kinderen 9 tot 10 maanden oud na 1 dosis Priorix-Tetra was 93,3% (95% BI: 87,6; 96,9). Kinderen reageren mogelijk onvoldoende in hun eerste levensjaar op de componenten van het vaccin als gevolg van mogelijke verstoring door antilichamen verkregen van de moeder. Daarom dient een tweede dosis Priorix-Tetra 3 maanden na de eerste dosis te worden gegeven.

De immunogeniciteit en veiligheid van Priorix-Tetra, toegediend via de intramusculaire route, werd geëvalueerd in een vergelijkingsstudie, uitgevoerd in 328 kinderen in de leeftijd van 11-21 maanden. De kinderen ontvingen 2 doses Priorix-tetra via de subcutane of via de intramusculaire route. De studie toonde vergelijkbare immunogeniciteits- en veiligheidsprofielen aan voor beiden toedieningsroutes.

#### Duur van de mazelen-, bof- en rubella-immuunrespons

In een klinische studie waarin kinderen tussen 12 en 22 maanden twee doses Priorix-Tetra (n=2.489) kregen, werden de seropositiviteitswaarden voor anti-mazelen-, -bof- en -rubella-antilichamen waargenomen na follow-up-periodes van 2, 6 en 10 jaar, bij personen met een antilichaamconcentratie gelijk aan of boven die gedefinieerd als drempel en worden weergegeven in de onderstaande tabel:

Tijdstip	Antilichaam Test (cut-off)		
	Mazelen ELISA (150 mIE/ml)	Bof ELISA (231 E/ml)	Rubella ELISA (4 IE/ml)
<b>Jaar 2</b>	99,1%	90,5%	100%
<b>Jaar 6</b>	99,0%	90,5%	99,8%
<b>Jaar 10</b>	98,5%	90,0%	97,7%

ELISA: Enzym Linked Immuno Sorbent Assay

Omdat hierboven sterke werkzaamheidsgegevens tegen varicella-ziekte over een periode van 10 jaar worden verstrekt (zie sub-rubriek “Werkzaamheid”) en omdat er geen drempel voor bescherming tegen varicella-ziekte is vastgesteld op basis van de verkregen immunologische gegevens, worden geen anti-varicella antilichaam persistentiegegevens verstrekt.

#### Postmarketing observatie veiligheidssurveillance studie

Het risico op koortsstuipen na de eerste dosis Priorix-Tetra is beoordeeld in een retrospectieve gegevensdatabaseanalyse bij kinderen in de leeftijd van 9 tot 30 maanden (zie rubriek 4.8).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

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

Uit onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij dieren is geen lokale of systemische toxiciteit van het vaccin gebleken.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Poeder:*

Aminozuren (bevat fenylalanine)

Watervrij lactose

Mannitol (E 421)

Sorbitol (E 420)

Medium 199 (bevat fenylalanine, para-aminobenzoëzuur, natrium en kalium)

*Oplosmiddel:*

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**

18 maanden.

Na reconstitutie dient het vaccin onmiddellijk te worden gebruikt of in de koelkast te worden bewaard (2°C - 8°C). Als het niet binnen 24 uur wordt gebruikt, dient het te worden weggegooid.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

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

Poeder in een injectieflacon (type I glas) met een stop (broombutylrubber).

0,5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit (type I glas) met plunjer stop (butylrubber) met of zonder aparte naalden in de volgende verpakkingsgrootten:

- met 2 aparte naalden: verpakkingsgrootten van 1 of 10
- zonder naalden: verpakkingsgrootten van 1, 10, 20 of 50

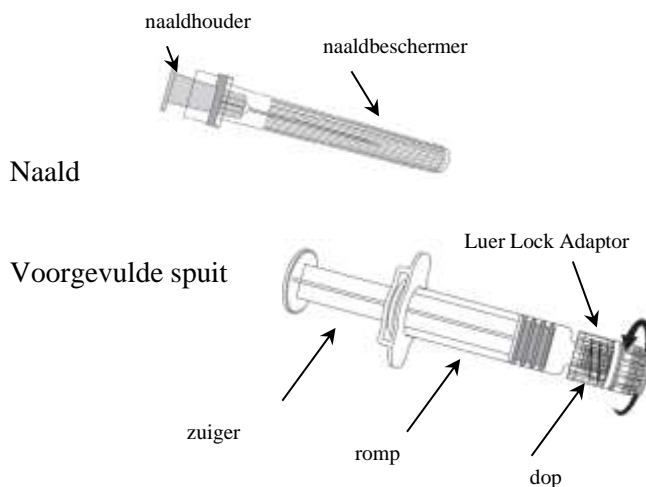
Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

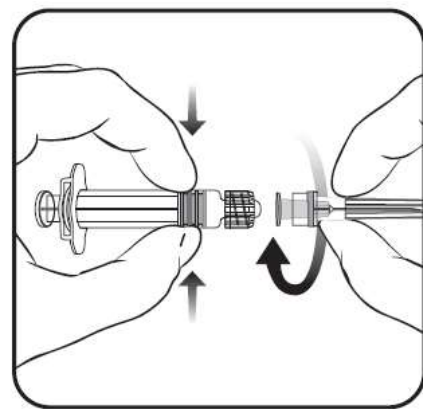
Het gereconstitueerde vaccin dient voor het toedienen visueel te worden gecontroleerd op eventuele vreemde deeltjes en/of een abnormaal fysiek uiterlijk. Dien het vaccin niet toe als dit wordt waargenomen.

Het vaccin wordt gereconstitueerd door de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met het oplosmiddel aan de injectieflacon met het poeder toe te voegen.

Lees zorgvuldig de instructies die gegeven zijn bij figuur 1 en 2 om de naald aan de voorgevulde spuit te bevestigen. Het kan echter zijn dat de bij Priorix-Tetra geleverde voorgevulde spuit iets afwijkt (zonder schroefdraad) van de spuit in de figuur. In dat geval moet de naald zonder te draaien worden bevestigd.



**Figuur 1**



**Figuur 2**

Houd de spuit altijd vast bij de romp, niet bij de zuiger van de spuit of bij de Luer Lock Adaptor (LLA), en houd de naald in de as van de spuit (zoals weergegeven in figuur 2). Als u dit niet doet, kan de LLA vervormd raken en gaan lekken.

Als de LLA los komt tijdens het monteren van de spuit, dan dient een nieuwe vaccin dosis (nieuwe spuit en injectieflacon) gebruikt te worden.

1. Draai het dopje van de spuit door het tegen de klok in te draaien (zoals weergegeven in figuur 1).

Of de LLA nu draait of niet, volg de onderstaande stappen:

2. Bevestig de naald aan de spuit door voorzichtig de naaldhouder aan te sluiten op de LLA en draai een kwartslag met de klok mee totdat u een weerstand voelt (zoals weergegeven in figuur 2).
3. Verwijder de naaldbeschermer, wat stroef kan gaan.
4. Voeg het oplosmiddel aan het poeder toe. Het mengsel moet goed worden geschud tot het poeder volledig is opgelost.

De kleur van het gereconstitueerde vaccin kan variëren van licht zalmkleur tot fuchsia roze als gevolg van minimale variaties van de pH. Dit is normaal en heeft geen nadelige invloed op de werking van het vaccin. Dien het vaccin niet toe als er een andere variatie wordt waargenomen.

5. De gehele inhoud van de injectieflacon moet worden opgetrokken.
6. Er moet een nieuwe naald worden gebruikt om het vaccin toe te dienen. Draai de naald van de spuit af en bevestig de injectienaald door stap 2 hierboven te herhalen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

GlaxoSmithKline BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort

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

Priorix-Tetra poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, is in het register ingeschreven onder RVG 35077.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 augustus 2007  
Datum van laatste verlenging: 26 juli 2011

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 4.4: 26 januari 2022