BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vaxelis, suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en *Haemophilus* type b geconjugeerd vaccin (geadsorbeerd).

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dosis (0,5 ml) bevat:

Difterietoxoïd[1]	niet minder dan 20 IE[6]
Tetanustoxoïd[1]	niet minder dan 40 IE[6]
Bordetella pertussis antigenen[1]	
Pertussistoxoïd (PT)	20 microgram
Filamenteus hemagglutinine (FHA)	20 microgram
Pertactine (PRN)	3 microgram
Fimbriae type 2 en 3 (FIM)	5 microgram
Hepatitis B-oppervlakteantigeen[2,3]	10 microgram
Poliovirus (geïnactiveerd)[4]	
Type 1 (Mahoney)	40 D-antigeeneenheden[5]
Type 2 (MEF-1)	8 D-antigeeneenheden[5]
Type 3 (Saukett)	32 D-antigeeneenheden[5]
Haemophilus influenzae type b polysacharide	
(Polyribosylribitolfosfaat)	3 microgram
Geconjugeerd aan meningokokkeneiwit[2]	50 microgram

[1] geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (0,17 mg Al^{3+})
[2] geadsorbeerd aan amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat (0,15 mg Al^{3+})
[3] geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) door middel van recombinant-DNA-techniek
[4] geproduceerd in VERO-cellen
[5] of equivalente hoeveelheid antigeen bepaald aan de hand van een geschikte immunochemische methode
[6] of equivalente activiteit, bepaald met een immunogeniciteitstest.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie (injectievloeistof).
Homogene, troebele, witte tot gebroken witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Primaire vaccinatie:

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

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

Boostervaccinatie:

Na een primair vaccinatieschema met twee of drie doses Vaxelis moet minstens zes maanden na de laatste 'priming'-dosis een boosterdosis worden gegeven. Vaxelis kan gebruikt worden als boosterdosis bij kinderen die een ander hexavalent vaccin hebben gekregen als primaire vaccinatiereeks. Als er geen boosterdosis met een hexavalent DTaP-bevattend vaccin (difterie, tetanus en acellulair pertussis) beschikbaar is, moet er minstens een dosis Hib-vaccin gegeven worden.

Andere pediatrische patiënten

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

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

Wijze van toediening

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

Voor instructies over het gebruik, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor restsporen (glutaaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine, polymyxine B en boviene serumalbumine).

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Bescherming

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

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

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

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

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

Voorafgaand aan immunisatie

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

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

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

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

- temperatuur van ≥ 40,5 °C binnen 48 uur na vaccinatie die niet te wijten is aan een andere identificeerbare oorzaak
- collaps of een op shock lijkende toestand (hypotone-hyporesponsieve episode [HHE]) binnen 48 uur na vaccinatie
- aanhoudend huilen gedurende ≥ 3 uur, dat zich voordoet binnen 48 uur na vaccinatie
- convulsies (stuipen) met of zonder koorts, die zich voordoen binnen 3 dagen na vaccinatie.

Er kunnen omstandigheden zijn, zoals een hoge pertussisincidentie, waarin de potentiële voordelen zwaarder wegen dan de eventuele risico's.

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

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

Niet toedienen via intravasculaire, intradermale of subcutane injectie.

Speciale populaties

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

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

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

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

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

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

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaxelis mag gelijktijdig worden toegediend met geconjugeerde pneumokokkenpolysacharidevaccins, rotavirusvaccins, bof-, mazelen-, rodehond- (BMR) en varicellabevattende vaccins en geconjugeerde meningokokken B- en C-vaccins.

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

In geval van gelijktijdige toediening van Vaxelis met andere injecteerbare vaccins moeten afzonderlijke

injectieplaatsen worden gebruikt en bij voorkeur afzonderlijke ledematen.

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

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

Er was een verhoogd risico op koorts, gevoeligheid op de injectieplaats, verandering in eetgewoonten en prikkelbaarheid wanneer een ander hexavalent vaccin met een vergelijkbaar reactogeniciteitsprofiel als Vaxelis gelijktijdig werd gegeven met een Meningokokken B-vaccin. Overweeg daarom afzonderlijke vaccinaties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

Vaxelis is geïndiceerd voor baby's en peuters. Daarom zijn er geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van Vaxelis op het vermogen om auto te rijden of machines te bedienen. Er wordt verwacht dat het vaccin hierop een verwaarloosbare of geen invloed zal hebben.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

In een klinisch onderzoek waarin Vaxelis gelijktijdig werd toegediend met Prevenar 13 (PVC13), met beide vaccins als boosterdosis, werd koorts van ≥ 38 °C gemeld bij 52,5 % van de kinderen, in vergelijking met 33,1 % tot 40,7 % van de kinderen tijdens de primaire reeks. Koorts van ≥ 39,5 °C werd waargenomen bij 3,7 % van de kinderen (na de booster) en bij 0,2 % tot 0,8 % van de kinderen (na de primaire dosis) die Vaxelis met PCV13 kregen (zie rubriek 4.4 en 4.5). De koorts was na primaire of boosterdoses bijna altijd licht tot matig (< 39,5 °C) en van voorbijgaande aard (duur van ≤ 2 dagen).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Voor de classificatie van de bijwerkingen is de volgende conventie gebruikt:
Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Soms (≥ 1/1000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000)
Zeer zelden (< 1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 1: Lijst met bijwerkingen uit klinische onderzoeken en postmarketing-surveillance

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Rhinitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid*, anafylactische reactie*

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
	Soms	Verhoogde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Slaapstoornissen waaronder slapeloosheid, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Somnolentie
	Soms	Hypotonie
	Niet bekend	Convulsies met of zonder koorts[†], hypotone-hyporesponsieve episode (HHE) [†]
Bloedvataandoeningen	Soms	Bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Hoesten
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken
	Vaak	Diarree
	Soms	Buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag, hyperhidrose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Huilen, prikkelbaarheid
		Erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats
		Pyrexie
	Vaak	Blauwe plek op de injectieplaats, induratie op de injectieplaats, nodule op de injectieplaats
	Soms	Huiduitslag op de injectieplaats, warmte op de injectieplaats, vermoeidheid
	Zelden	Uitgebreide zwelling van het gevaccineerde ledemaat[§]

* Op basis van postmarketing-meldingen.
[†] Op basis van postmarketing-meldingen. Deze bijwerkingen zijn gemeld vanuit een populatie van onbekende grootte. Daarom is het over het algemeen niet mogelijk om de frequentie van deze bijwerkingen betrouwbaar te schatten of om een causaal verband met het vaccin vast te stellen. Zie rubriek 4.4.
[§] Geschatte frequentie op basis van postmarketing-meldingen en niet gemeld in klinische onderzoeken met > 5200 deelnemers.

Premature zuigelingen

Apneu bij zeer vroeg geboren zuigelingen (≤ 28 weken zwangerschap)(zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, gecombineerde bacteriële en virale vaccins, ATC-code: J07CA09

Immunogeniciteit na primaire vaccinatiereeks en boosterdoses

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

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

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

[a]Vaccinrespons: als antilichaamconcentratie voorafgaand aan dosis 1 < onderste bepalingsgrens (*lower limit of quantification* - LLOQ), dan was de antilichaamconcentratie na de vaccinatiereeks ≥ LLOQ; als antilichaamconcentratie voorafgaand aan dosis 1 ≥ LLOQ, dan was de antilichaamconcentratie na de vaccinatiereeks ≥ de niveaus voorafgaand aan dosis 1. LLOQ = 4 EU/ml is voor anti-PT, anti-PRN en anti-FIM en LLOQ = 3 EU/ml voor anti-FHA
[b]N=89 mensen uit een apart onderzoek

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

Antilichaamdrempelwaarden		Boostervaccinatie bij 11-12 maanden, na een primaire vaccinatiereeks bij 2, 4 maanden	Boostervaccinatie bij 12 maanden na een primaire vaccinatiereeks bij 2, 3, 4 maanden
		N = 377-591 %	N = 439-551 %
Anti-difterie (≥ 0,1 IE/ml)		98,6	99,8
Anti-tetanus (≥ 0,1 IE/ml)		99,8	100,0
Anti-PT (vaccinrespons)[a]		99,1	99,8
Anti-FHA (vaccinrespons)[a]		97,4	97,2
Anti-PRN (vaccinrespons)[a]		96,9	99,3
Anti-FIM (vaccinrespons)[a]		98,3	99,6
Anti-polio type 1 (≥ 1:8 verdunning)		99,3	99,8
Anti-polio type 2 (≥ 1:8 verdunning)		99,8	100,0
Anti-polio type 3 (≥ 1:8 verdunning)		99,5	100,0
Anti-HBsAg (≥ 10 mIE/ml)[b]		98,1	99,6
Anti-PRP	(≥ 0,15 µg/ml)	99,6	99,5
	(≥ 1,0 µg/ml)	89,9	95,0

[a] Vaccinrespons: als antilichaamconcentratie voorafgaand aan dosis 1 < onderste bepalingsgrens (LLOQ), dan moet de antilichaamconcentratie na de boostervaccinatie ≥ LLOQ zijn; als antilichaamconcentratie voorafgaand aan dosis 1 ≥ LLOQ, dan moet de antilichaamconcentratie na de boostervaccinatie ≥ de niveaus voorafgaand aan dosis 1 zijn. LLOQ = 4 EU/ml is voor anti-PT, anti-PRN en anti-FIM en LLOQ = 3 EU/ml voor anti-FHA

[b] Kregen geen hepatitis B-vaccin bij de geboorte

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

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

In een open-labelonderzoek werd Vaxelis als boosterdosis gegeven aan 167 gezonde kinderen van ongeveer 11-13 maanden die eerder een primaire serie hadden gekregen van 2 doses Vaxelis (N=85) of een ander hexavalent vaccin met 2 kinkhoestcomponenten (DTaP-HB-IPV-Hib; N=82) als onderdeel van een vaccinatieprogramma. Een boosterdosis Vaxelis werd goed verdragen en induceerde een toename van de humorale immuunrespons op alle antigenen. 30 dagen na de boosterdosis had ten minste 89 % van de kinderen een serorespons gedefinieerd als beschermend tegen difterie, tetanus, hepatitis B, poliomyelitis en invasieve ziektes veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b.

Persistentie van de immuunrespons

Hepatitis B-immuungeheugen

De persistentie van de immuunresponsen werd geëvalueerd bij kinderen tot 8 jaar na de eerste vaccinatie met Vaxelis. De percentages kinderen met anti-HBsAg ≥ 10 mIE/ml nadat ze Vaxelis hadden gekregen op een leeftijd van 2, 4 en 11-12 maanden of 2, 3, 4 en 12 maanden, waren:

- respectievelijk 65,8 % (119 van 181) en 70,2 % (134 van 191), op 4- of 5-jarige leeftijd
- respectievelijk 40,9 % (38 van 93) en 49,1 % (55 van 112), op 8- of 9-jarige leeftijd.

Een provocatiedosis hepatitis B-vaccin werd gegeven aan kinderen van 8 of 9 jaar. Ongeveer 1 maand na deze provocatiedosis waren de percentages kinderen met anti-HBsAg ≥ 10 mIE/ml respectievelijk 100 % (93 van 93) en 99,1 % (108 van 109). Deze gegevens tonen een anamnestische reactie na een provocatiedosis aan en laten persistentie van het hepatitis B-immuungeheugen zien bij personen die eerder Vaxelis hebben gekregen.

Persistentie van antilichamen tegen pertussisantigenen
De persistentie van pertussisantilichamen werd gemeten bij kinderen van 4 of 5 jaar die Vaxelis op een leeftijd van 2, 4 en 11-12 maanden hadden ontvangen. De percentages kinderen met anti-pertussisantilichamen ≥ onderste bepalingsgrens (LLOQ) waren: anti-PT 58,4 %, anti-FHA 80,9 %, anti-PRN 66,1 %, en anti-FIM 94,4 %.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumfosfaat
Water voor injecties

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Stabiliteitsgegevens wijzen erop dat het vaccin stabiel is bij temperaturen tot 25 °C gedurende 228 uur. Aan het einde van deze periode dient Vaxelis te worden gebruikt of te worden weggegooid. Deze gegevens zijn bedoeld om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg richtlijnen te verschaffen in geval van een tijdelijke temperatuuroverschrijding.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruiksaanwijzing

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

De suspensie moet voor gebruik visueel geïnspecteerd worden. Als er vreemde deeltjes en/of afwijkingen in het uiterlijk worden waargenomen, moet de voorgevulde spuit worden weggegooid.

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

Verwijderen

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 2016
Datum van laatste verlenging: 24 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

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

BIJLAGE II

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Merck Sharp & Dohme LLC
770 Sumneytown Pike
West Point, PA 19486
VS

Sanofi Pasteur SA
1541 Avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy l'Etoile
Frankrijk

Sanofi Pasteur Limited
1755 Steeles Avenue West Toronto
Ontario M2R 3T4
Canada

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module

1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos voor voorgevulde spuit zonder naald, met één losse naald, met twee losse naalden.
Verpakking van 1 of 10.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vaxelis suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en *Haemophilus* type b geconjugeerd vaccin (geadsorbeerd).

DTaP-HB-IPV-Hib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosis (0,5 ml):

Difterietoxoïd[1]	≥ 20 IE
Tetanustoxoïd[1]	≥ 40 IE
Bordetella pertussis antigenen[1]	
(Pertussistoxoïd/Filamenteus Hemagglutinine/Fimbriae type 2 en 3/Pertactine)	20/20/5/3 mcg
Hepatitis B-oppervlakteantigeen[2]	10 mcg
Poliovirus (geïnactiveerd) type 1/2/3	40/8/32 DE
Haemophilus influenzae type b polysacharide	3 mcg
geconjugeerd aan meningokokkeneiwit[2]	50 mcg
[1] geadsorbeerd aan $AlPO_4$	0,17 mg Al^{3+}
[2] geadsorbeerd aan $AlHO_9PS^{-3}$	0,15 mg Al^{3+}

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Natriumfosfaat
Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie
1 voorgevulde spuit (0,5 ml) zonder naald
10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) zonder naald
1 voorgevulde spuit (0,5 ml) met 1 naald
1 voorgevulde spuit (0,5 ml) met 2 naalden
10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) met 10 naalden
10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) met 20 naalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Schudden voor gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Het vaccin in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos voor voorgevulde spuiten zonder naald. Verpakking van 10 (**zonder blue box**). Onderdeel van een multiverpakking.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vaxelis suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en *Haemophilus* type b geconjugeerd vaccin (geadsorbeerd).

DTaP-HB-IPV-Hib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosis (0,5 ml):

Difterietoxoïd[1]	≥ 20 IE
Tetanustoxoïd[1]	≥ 40 IE
Bordetella pertussis antigenen[1]	
(Pertussistoxoïd/Filamenteus Hemagglutinine/Fimbriae type 2 en 3/Pertactine)	20/20/5/3 mcg
Hepatitis B-oppervlakteantigeen[2]	10 mcg
Poliovirus (geïnactiveerd) type 1/2/3	40/8/32 DE
Haemophilus influenzae type b polysacharide	3 mcg
geconjugeerd aan meningokokkeneiwit[2]	50 mcg
[1] geadsorbeerd aan $AlPO_4$	0,17 mg Al^{3+}
[2] geadsorbeerd aan $AlHO_9PS^{-3}$	0,15 mg Al^{3+}

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Natriumfosfaat
Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie
10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) zonder naald

Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Schudden voor gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Het vaccin in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/15/1079/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos voor multiverpakking met 5 doosjes van 10 voorgevulde spuiten zonder naald.
Multiverpakking van **50** (**met blue box**).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vaxelis suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en *Haemophilus* type b geconjugeerd vaccin (geadsorbeerd).

DTaP-HB-IPV-Hib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosis (0,5 ml):

Difterietoxoïd[1]	≥ 20 IE
Tetanustoxoïd[1]	≥ 40 IE
Bordetella pertussis antigenen[1]	
(Pertussistoxoïd/Filamenteus Hemagglutinine/Fimbriae type 2 en 3/Pertactine)	20/20/5/3 mcg
Hepatitis B-oppervlakteantigeen[2]	10 mcg
Poliovirus (geïnactiveerd) type 1/2/3	40/8/32 DE
Haemophilus influenzae type b polysacharide	3 mcg
geconjugeerd aan meningokokkeneiwit[2]	50 mcg
[1] geadsorbeerd aan $AlPO_4$	0,17 mg Al^{3+}
[2] geadsorbeerd aan $AlHO_9PS^{-3}$	0,15 mg Al^{3+}

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Natriumfosfaat
Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie
Multiverpakking: 50 (5 doosjes van 10) voorgevulde spuiten (0,5 ml) zonder naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Schudden voor gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Het vaccin in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/15/1079/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket – Voorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vaxelis, injectievloeistof
IM
DTaP-HB-IPV-Hib

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

MCM Vaccine B.V.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Vaxelis suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en *Haemophilus* type b geconjugeerd vaccin (geadsorbeerd).

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind wordt gevaccineerd, want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter
1. Wat is Vaxelis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vaxelis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vaxelis is een vaccin dat uw kind helpt beschermen tegen difterie, tetanus, pertussis (kinkhoest), hepatitis B, poliomyelitis (polio) en ernstige ziektes die worden veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b. Vaxelis wordt toegediend aan kinderen vanaf zes weken.

Het vaccin zorgt ervoor dat het lichaam zijn eigen bescherming (antilichamen) aanmaakt tegen de bacteriën en virussen die de volgende ziektes veroorzaken:
- Difterie: een bacteriële infectieziekte die doorgaans eerst de keel aantast. Daar veroorzaakt de infectie pijn en zwelling die kan leiden tot verstikking. De bacteriën die de ziekte veroorzaken, maken ook een toxine (gifstof) aan die schade kan toebrengen aan hart, nieren en zenuwen.
- Tetanus (ook wel kaakklem genoemd): wordt veroorzaakt doordat tetanusbacteriën een diepe wond binnendringen. De bacteriën maken een toxine (gifstof) aan die spasmen (krachtige samentrekkingen) van de spieren veroorzaakt, met ademhalingsproblemen en mogelijke verstikking tot gevolg.
- Pertussis (ook wel kinkhoest genoemd): een zeer besmettelijke ziekte van de luchtwegen. De ziekte gaat gepaard met ernstige hoestaanvallen die de ademhaling kunnen belemmeren. Het hoesten gaat vaak gepaard met een gierende ademhaling. De hoest kan een tot twee maanden of nog langer aanhouden. Kinkhoest kan ook oorontstekingen, luchtweginfecties (bronchitis) die lang kunnen duren, longinfecties (longontsteking), toevallen (insulten), hersenbeschadiging en zelfs de dood veroorzaken.
- Hepatitis B: wordt veroorzaakt door het hepatitis B-virus. Hierbij is de lever gezwollen (ontstoken). Bij sommige mensen kan het virus lang in het lichaam aanwezig blijven en uiteindelijk tot ernstige leverproblemen leiden, waaronder leverkanker.
- Poliomyelitis (ook wel polio genoemd): wordt veroorzaakt door virussen die de zenuwen aantasten. De aandoening kan leiden tot verlamming of spierzwakte, meestal van de benen. Verlamming van de ademhalings- en slikspieren kan dodelijk zijn.
- Infecties met *Haemophilus influenzae* type b (ook wel Hib-infecties genoemd): ernstige bacteriële infecties die meningitis (hersenvliesontsteking) kunnen veroorzaken, waardoor hersenbeschadiging, doofheid, epilepsie of gedeeltelijke blindheid kan ontstaan. De infectie kan ook ontstekingen en zwellingen van de keel veroorzaken, waardoor problemen met slikken en de ademhaling ontstaan. Daarnaast kan de infectie andere delen van het lichaam aantasten, zoals het bloed, de longen, de huid, de botten en de gewrichten.

Belangrijke informatie over de geboden bescherming

- Vaxelis helpt deze ziektes alleen te voorkomen als ze worden veroorzaakt door de bacteriën of virussen waartegen het vaccin is gericht. Vaxelis beschermt uw kind niet tegen ziektes met vergelijkbare verschijnselen die door andere bacteriën en virussen worden veroorzaakt.
- Het vaccin bevat geen levende bacteriën of virussen en kan geen van de infectieziektes veroorzaken waartegen het bescherming biedt.
- Zoals bij alle vaccins, is het mogelijk dat Vaxelis niet 100 % van de gevaccineerde kinderen bescherming biedt.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Om zeker te zijn dat Vaxelis geschikt is voor uw kind, is het belangrijk dat u het uw arts of verpleegkundige vertelt als een van de onderstaande punten van toepassing is op uw kind. Als er iets is wat u niet begrijpt, vraag dan uw arts, apotheker of verpleegkundige om uitleg.

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?

- Uw kind heeft ademhalingsproblemen of zwelling van het gezicht gehad na toediening van een eerdere dosis Vaxelis (anafylactische reactie).
- Uw kind is allergisch (overgevoelig):
  - voor het Vaxelis-vaccin of voor een ander vaccin tegen difterie, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B of Hib.
  - voor een van de hulpstoffen in dit vaccin. Deze hulpstoffen kunt u vinden in rubriek 6.
  - voor glutaaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine, polymyxine B (antibiotica) en boviene serumalbumine. Deze stoffen worden gebruikt in het productieproces.
- Uw kind heeft een ernstige reactie gehad waarbij de hersenen zijn aangetast (encefalopathie) binnen 7 dagen na een eerdere inenting met een kinkhoestvaccin (acellulaire of cellulaire pertussis).
- Uw kind heeft een niet onder controle gebrachte aandoening of ernstige ziekte van de hersenen en het zenuwstelsel (niet-gestabiliseerde neurologische aandoening) of niet-gestabiliseerde epilepsie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor de vaccinatie:

- als uw kind matig tot ernstig acuut ziek is, met of zonder koorts (bijvoorbeeld keelpijn, hoesten, verkoudheid of griep). Het kan nodig zijn de vaccinatie met Vaxelis uit te stellen tot uw kind beter is.
- als uw kind een van de volgende verschijnselen heeft gehad nadat er een vaccin tegen pertussis (kinkhoest) is toegediend, aangezien er in dergelijke gevallen een zorgvuldige afweging moet worden gemaakt of er wel of geen verdere doses pertussisbevattend vaccin moeten worden toegediend:
  - koorts van 40,5 °C of hoger binnen 48 uur, die niet te wijten is aan een andere aanwijsbare oorzaak
  - slap worden, niet meer reageren of buiten bewustzijn raken binnen 48 uur na een eerdere vaccinatie
  - aanhoudend, ontroostbaar huilen gedurende 3 uur of langer, optredend binnen 48 uur na de vaccinatie
  - verkrampen van de spieren en schokken door het hele lichaam (convulsies) met of zonder koorts binnen 3 dagen na de vaccinatie.
- als uw kind na een eerdere vaccinatie met een tetanustoxoïd (een geïnactiveerde vorm van tetanustoxine) het syndroom van Guillain-Barré (tijdelijk verlies van gevoel en beweging) heeft gekregen. Uw arts zal beoordelen of uw kind Vaxelis toegediend kan krijgen.
- als uw kind een behandeling ondergaat (met bijvoorbeeld steroïden, chemotherapie of radiotherapie) of een ziekte heeft die het vermogen van het lichaam om infecties te bestrijden onderdrukt of verzwakt. Het wordt aanbevolen vaccinatie uit te stellen tot na een dergelijke behandeling of ziekte. Toch kan worden besloten kinderen die al lang bestaande problemen met hun immuunsysteem hebben, zoals een hiv-infectie (aids), Vaxelis te geven, al kan de bescherming in die gevallen minder goed zijn dan bij kinderen met een gezond immuunsysteem.
- als uw kind een nog niet gediagnosticeerde ziekte van de hersenen heeft of epilepsie die niet onder controle is gebracht. Uw arts of verpleegkundige zal beoordelen wat het mogelijke voordeel van de

vaccinatie is zodra de ziekte is gestabiliseerd.

- als uw kind last heeft van stuipen tijdens koortsaanvallen of als er een familiegeschiedenis van koortsstuipen is.
- als uw kind na een kleine verwonding lang bloedt of makkelijk blauwe plekken krijgt. Uw arts zal u vertellen of uw kind Vaxelis toegediend moet krijgen.
- als uw kind zeer vroeg geboren is (na een zwangerschapsduur van 28 weken of korter). Bij deze kinderen kunnen er gedurende 2 tot 3 dagen na de vaccinatie langere tussenpozen tussen ademhalingen optreden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen of vaccins?
Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen of vaccins, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen of vaccins gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Vaxelis kan tegelijk worden toegediend met andere vaccins, zoals pneumokokkenvaccins, bof-, mazelen-, rodehond- en waterpokkenvaccins (BMRV), rotavirusvaccins of meningokokken B- of C-vaccins.

Uw arts of verpleegkundige zal deze injecties op verschillende plaatsen geven en zal voor elke injectie een andere injectiespuit en naald gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Het wordt verwacht dat Vaxelis geen of een verwaarloosbare invloed heeft op het vermogen om auto te rijden en machines te gebruiken.

Vaxelis bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Vaxelis zal aan uw kind worden gegeven door een arts of verpleegkundige die is opgeleid in het gebruik van vaccins en die is toegerust om in te grijpen bij eventuele, soms optredende ernstige allergische reacties op de injectie (zie rubriek 4: ‘Mogelijke bijwerkingen’).

Uw arts of verpleegkundige zal Vaxelis toedienen in het dijbeen van uw kind (bij baby’s vanaf 6 weken) of de arm (bij kinderen ouder dan één jaar).

De aanbevolen dosering is:

<u>Eerste vaccinatiereeks (primaire vaccinatie)</u>
Uw kind krijgt twee of drie injecties met een tussenperiode van minimaal één maand. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen wanneer uw kind terug moet komen voor de volgende injectie overeenkomstig het lokale vaccinatieprogramma.

<u>Aanvullende injectie (boosterinjectie)</u>
Na de eerste vaccinatiereeks krijgt uw kind een herhalingsdosis (boosterdosis), ten minste zes maanden na de laatste dosis van de eerste reeks, overeenkomstig de lokale aanbevelingen. Uw arts zal u zeggen wanneer deze dosis moet worden toegediend.

Heeft uw kind een dosis Vaxelis gemist?
Als uw kind een geplande injectie mist, is het belangrijk dat u dit met uw arts of verpleegkundige bespreekt. Uw arts of verpleegkundige zal beslissen wanneer de overgeslagen dosis moet worden toegediend.

Het is belangrijk om de instructies van de arts of verpleegkundige op te volgen zodat uw kind de volledige vaccinatiereeks afmaakt. Als dat niet gebeurt, is uw kind mogelijk niet volledig beschermd tegen de ziektes.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit vaccin? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige allergische reacties
Als een van de volgende verschijnselen optreedt nadat u bent vertrokken van de locatie waar uw kind zijn/haar injectie heeft gekregen, moet u ONMIDDELLIJK een arts raadplegen:
- ademhalingsproblemen
- blauwe tong of lippen
- huiduitslag
- zwelling van het gezicht of de keel
- lage bloeddruk die duizeligheid of flauwvallen veroorzaakt.

Wanneer deze klachten of verschijnselen optreden, is dat doorgaans snel nadat de injectie is toegediend en wanneer het kind nog steeds in het consultatiebureau of de dokterspraktijk is.

Ernstige allergische reacties zijn zeer zeldzaam (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers) en kunnen voorkomen na toediening van een vaccin.

Andere bijwerkingen
Als uw kind een van de volgende bijwerkingen heeft, vertel dit dan aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- Zeer vaak optredende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) zijn:
  - verminderde eetlust
  - prikkelbaarheid
  - huilen
  - braken
  - slaperigheid of sufheid
  - koorts (temperatuur van 38 °C of hoger)
  - pijn, roodheid of zwelling op de plaats van injectie
- Vaak optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) zijn:
  - diarree
  - verharding, knobbeltje (nodule) op de plaats van injectie
  - blauwe plek op de plaats van injectie
- Soms optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) zijn:
  - huiduitslag
  - warmte, huiduitslag op de plaats van injectie
  - verhoogde eetlust
  - maagpijn
  - overmatig zweten
  - hoesten
  - verstopte neus en loopneus
  - bleekheid
  - slaapstoornissen waaronder niet voldoende kunnen slapen
  - rusteloosheid
  - gezwollen klieren in de nek, oksel of lies
  - vermoeidheid
  - slap worden
- Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers) zijn:
  - allergische reactie, ernstige allergische reactie (anafylactische reactie)
  - uitgebreide zwelling van het gevaccineerde ledemaat
- Bijwerkingen waarvan niet bekend is hoe vaak ze voorkomen (frequentie kan met de beschikbare

gegevens niet worden bepaald) zijn:

- verkrampen van de spieren en schokken door het hele lichaam (convulsies), met of zonder koorts
- slap worden en niet meer reageren of bewusteloos raken en/of bleekheid of blauwachtige huid

Andere, hierboven niet genoemde bijwerkingen zijn gemeld met andere vaccins tegen difterie, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B of Hib:

- voorvallen van een op shock lijkende toestand of bleekheid, slap worden en niet reageren.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
De werkzame stoffen in dit middel zijn per dosis (0,5 ml):

Difterietoxoïd[1]	niet minder dan 20 IE[6]
Tetanustoxoïd[1]	niet minder dan 40 IE[6]
Bordetella pertussis antigenen[1]	
Pertussistoxoïd (PT)	20 microgram
Filamenteus hemagglutinine (FHA)	20 microgram
Pertactine (PRN)	3 microgram
Fimbriae type 2 en 3 (FIM)	5 microgram
Hepatitis B-oppervlakteantigeen[2,3]	10 microgram
Poliovirus (geïnactiveerd)[4]	
Type 1 (Mahoney)	40 D-antigeeneenheden[5]
Type 2 (MEF-1)	8 D-antigeeneenheden[5]
Type 3 (Saukett)	32 D-antigeeneenheden[5]
Haemophilus influenzae type b polysacharide	
(Polyribosylribitolfosfaat)	3 microgram
Geconjugeerd aan meningokokkeneiwit[2]	50 microgram

[1] geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (0,17 mg Al^{3+})
[2] geadsorbeerd aan amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat (0,15 mg Al^{3+})
[3] geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) door middel van recombinant-DNA-techniek
[4] geproduceerd in VERO-cellen
[5] of equivalente hoeveelheid antigeen bepaald aan de hand van een geschikte immunochemische methode

[6] of equivalente activiteit, bepaald met een immunogeniciteitstest.

Aluminiumfosfaat en amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat zijn aan het vaccin toegevoegd om de immuunrespons op het vaccin te verbeteren.

De andere stoffen in dit middel zijn:
Natriumfosfaat, water voor injecties.

Het vaccin kan sporen bevatten van glutaaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine, polymyxine B en boviene serumalbumine.

Hoe ziet Vaxelis eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin ziet er normaal uit als een homogene, troebele, witte tot gebroken witte suspensie, die tijdens het bewaren kan bezinken.

Vaxelis wordt geleverd als een suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

Verpakkingsgrootte van 1 of 10 voorgevulde spuiten zonder aangehechte naald, met 1 losse naald of met 2 losse naalden.
Multiverpakking met 5 doosjes met 10 voorgevulde spuiten zonder naald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
MCM Vaccine B.V., Robert Boyleweg 4, 2333 CG Leiden, Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel.: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Sanofi
Tel: +44 845 372 7101

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De voorgevulde spuit moet zachtjes worden geschud zodat een homogene, witachtige, troebele suspensie wordt verkregen.

De suspensie moet voor gebruik visueel geïnspecteerd worden. Als er vreemde deeltjes en/of afwijkingen in het uiterlijk worden waargenomen, moet de voorgevulde spuit worden weggegooid.

De naald moet stevig op de voorgevulde spuit worden bevestigd door deze een kwartslag te draaien.

Vaxelis moet intramusculair worden toegediend.

De aanbevolen injectieplaats is bij voorkeur het anterolaterale gebied van het bovenbeen of het gebied van de deltaspier in de bovenarm als er voldoende spiermassa is. Het anterolaterale gebied van het bovenbeen heeft de voorkeur bij kinderen jonger dan één jaar.