

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Priorix-Tetra poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.
Vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella (levend)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Levend verzwakt mazelenvirus ¹ (stam Schwarz) 50 ³	niet minder dan 10 ^{3,0} CCID
Levend verzwakt bofvirus ¹ (stam RIT 4385, afgeleid van de stam Jeryl Lynn)	niet minder dan 10 ^{4,4} CCID ₅₀ ³
Levend verzwakt rubellavirus ² (stam Wistar RA 27/3) 50 ³	niet minder dan 10 ^{3,0} CCID
Levend verzwakt varicellavirus ² (stam OKA)	niet minder dan 10 ^{3,3} PFU ⁴

¹ gekweekt op kippenembryocellen.

² gekweekt op humane diploïde cellen (MRC-5).

³ 50% infectieuze dosis op celcultuur.

⁴ plaquevormende eenheden.

Dit vaccin bevat sporen neomycine. Zie rubriek 4.3.

Hulpstoffen met bekend effect

Het vaccin bevat 14 mg sorbitol, 6.5 nanogram para-aminobenzoëzuur, 583 microgram fenylalanine, 0,65 microgram polysorbaat 80 (E 433) en 709 microgram proline 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.
Vóór reconstitutie is het poeder een witachtige tot lichtroze gekleurde cake, waarvan een deel geelkleurig kan zijn. Het oplosmiddel is een heldere kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Priorix-Tetra is geïndiceerd voor actieve immunisatie tegen mazelen, bof, rubella en varicella bij personen vanaf 11 maanden.

Gebruik bij kinderen van 9-10 maanden kan in bijzondere omstandigheden overwogen worden. Zie rubriek 4.2.

Het gebruik van Priorix-Tetra moet steunen op officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen vanaf 11 maanden

Personen vanaf 11 maanden moeten twee dosissen (van elk 0,5 ml) Priorix-Tetra krijgen. De leeftijd waarop personen Priorix-Tetra mogen krijgen, moet een weerspiegeling zijn van de toepasselijke, officiële aanbevelingen*, die variëren volgens de epidemiologie van deze ziekten.

Het doseerinterval ligt bij voorkeur* tussen 6 weken en 3 maanden. Indien de eerste dosis toegediend wordt op leeftijd van 11 maanden, moet de tweede dosis binnen 3 maanden toegediend worden. Het doseerinterval mag nooit korter zijn dan 4 weken. Zie rubriek 5.1.

Anderzijds, en in overeenstemming met toepasselijke, officiële aanbevelingen*:

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

* Toepasselijke, officiële aanbevelingen kunnen variëren op het gebied van doseerinterval en de nood aan een of twee dosissen vaccin tegen mazelen, bof en rubella en tegen varicella.

Kinderen van 9 tot 10 maanden oud

Indien epidemiologische omstandigheden vaccinatie van kinderen jonger dan 11 maanden vereisen, kan de eerste dosis Priorix-Tetra gegeven worden vanaf de leeftijd van 9 maanden. Een tweede dosis Priorix-Tetra moet drie maanden na de eerste dosis gegeven worden (Zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Het vaccin moet subcutaan (SC) of intramusculair (IM) geïnjecteerd worden in het deltoïdeusgebied van de bovenarm of in het hoge, anterolaterale deel van de dij.

Het vaccin moet bij voorkeur subcutaan worden toegediend aan patiënten met trombocytopenie of om het even welke stollingsstoornis (zie rubriek 4.4).

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

4.3 Contra-indicaties

Zoals bij andere vaccins moet de toediening van Priorix-Tetra worden uitgesteld bij personen met een ernstige acute infectie die gepaard gaat met koorts. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een verkoudheid, dient echter niet te leiden tot het uitstellen van de vaccinatie.

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor neomycine. Antecedenten van contactdermatitis veroorzaakt door neomycine vormen geen contra-indicatie. Voor allergie voor eieren, zie rubriek 4.4.

Overgevoeligheid na een eerdere toediening van een vaccin tegen mazelen, bof, rubella en/of varicella.

Huidige of kort geleden gevolgde immunosuppressietherapie (inclusief hoge doses corticosteroïden). Priorix-Tetra is niet gecontra-indiceerd bij personen die gebruikmaken van lokaal toegediende of laaggedoseerde parenteraal toegediende corticosteroïden (bijv. als profylaxe van astma of substitutietherapie) (zie rubriek 4.4).

Ernstige humorale of cellulaire (primaire of verworven) immunodeficiëntie, bv. 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 voor elk injecteerbaar vaccin moeten adequate medische behandeling en medisch toezicht te allen tijde beschikbaar zijn voor het geval zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Alcohol en andere ontsmettingmiddelen moet men laten verdampen alvorens het vaccin mag worden geïnjecteerd, omdat deze stoffen de in het vaccin aanwezige verzwakte virussen inactief kunnen maken.

De mazelen- en de bofcomponent van het vaccin worden in een kippenembryo-celcultuur gekweekt en kunnen dus sporen van eiwitten bevatten. Personen met een voorgeschiedenis van anafylactische, anafylactoïde of andere onmiddellijke allergische reacties (bv. gegeneraliseerd urticaria, zwelling van mond en keel, moeite met ademen, hypotensie of shock) na inname van eieren kunnen een verhoogd risico lopen op onmiddellijke overgevoelighedsreacties na vaccinatie, hoewel deze reacties slechts zeer zelden worden waargenomen. Wanneer personen met een voorgeschiedenis van een anafylactische reactie na inname van eieren worden gevaccineerd, is grote voorzichtigheid geboden en moet een adequate behandeling beschikbaar zijn voor het geval zich een anafylactische reactie voordoet.

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

Beperkte bescherming tegen mazelen of varicella kan worden verkregen door vaccinatie tot maximaal 72 uur na blootstelling aan de natuurlijke ziekte.

Koortsstuipen (febriele convulsies)

Er werd een verhoogd risico op koorts en koortsstuipen waargenomen 5 tot 12 dagen na de eerste dosis Priorix-Tetra, in vergelijking met gelijktijdige toediening van BMR- en varicellavaccins (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Vaccinatie van proefpersonen met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van convulsies (inclusief koortsstuipen) moet zorgvuldig worden overwogen. Voor deze proefpersonen moet een alternatieve immunisatie met afzonderlijke BMR- en varicellavaccins worden overwogen voor de eerste dosis (zie rubriek 4.2). In elk geval moeten gevaccineerde personen onder toezicht blijven voor koorts tijdens de risicoperiode.

Koorts treedt doorgaans vaker op na de eerste dosis vaccins tegen mazelen. Er was geen teken van een verhoogd risico op koorts na de tweede dosis.

Immuungecompromitteerde patiënten

Vaccinatie kan worden overwogen bij patiënten met geselecteerde immunodeficiënties bij wie de voordelen opwegen tegen de risico's (bv. 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 patiënten; daarom kunnen sommige van deze patiënten mazelen, bof, rubella of varicella krijgen bij contact, ondanks een correcte toediening van het vaccin. Deze patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd op symptomen van mazelen, parotitis, rubella en varicella.

Vanwege het mogelijke risico van een verminderde respons na vaccinatie en/of gedissemineerde ziekten dient rekening te worden gehouden met het tijdsinterval tussen vaccinatie met Priorix-Tetra en immunosuppressieve therapie (zie rubriek 4.3).

Transmissie

Er werd niet duidelijk aangetoond dat het mazelen-, bof- en rubellavirus door gevaccineerde personen op vatbare personen wordt overgedragen, hoewel bekend is dat faryngeale uitscheiding van het rubellavirus optreedt tussen de 7^e en 28^e dag na vaccinatie, met een piek rond de 11^e dag. Transmissie van het Oka-varicella-vaccinavirus bleek in een zeer gering aantal gevallen op te treden bij seronegatieve contacten van gevaccineerden met huiduitslag. Transmissie van het Oka-varicella-vaccinavirus van een gevaccineerde die geen huiduitslag ontwikkelt op seronegatieve contacten kan niet worden uitgesloten.

Gevaccineerde personen, zelfs degenen die geen varicella-achtige huiduitslag ontwikkelen, moeten wanneer mogelijk proberen om gedurende 6 weken na de vaccinatie nauwe omgang met voor varicella vatbare personen met een verhoogd risico te vermijden. In omstandigheden waarin contact met voor varicella vatbare personen met een verhoogd risico onvermijdbaar is, moet het mogelijke risico van transmissie van het varicella-vaccinavirus worden afgewogen tegen het risico van verwerving en overdracht van het natuurlijke varicellavirus.

Voor varicella vatbare personen met een verhoogd risico zijn onder meer:

- Immuungecompromitteerde personen (zie rubrieken 4.3 en 4.4)
- Zwangere vrouwen zonder gedocumenteerde positieve voorgeschiedenis van varicella (waterpokken) of laboratoriumbewijs van een eerdere infectie.
- Pasgeborenen van moeders zonder gedocumenteerde positieve voorgeschiedenis van waterpokken of laboratoriumbewijs van eerdere infectie.

Priorix-Tetra mag in geen geval intraveneus of intradermaal worden toegediend.

Trombocytopenie

Bij personen die na de eerste dosis last hadden van trombocytopenie, werden gevallen van verslechtering en van terugval van trombocytopenie gemeld na vaccinatie met levende mazelen-, bof- en rubellavaccins. In dergelijke gevallen moet de risico-batenanalyse van vaccinatie met Priorix-Tetra zorgvuldig afgewogen worden. Bij deze patiënten moet het vaccin met voorzichtigheid en bij voorkeur subcutaan worden toegediend.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie, vooral bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan met 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 bij elk vaccin kan het zijn dat niet bij alle met Priorix-Tetra gevaccineerde personen bescherming wordt bereikt. Net als met andere varicellavaccins zijn er gevallen van varicellaziekte opgetreden bij personen die voorheen Priorix-Tetra hadden ontvangen. Deze doorbraakgevallen zijn gewoonlijk licht ernstig, met minder laesies en minder koorts dan bij niet-gevaccineerde personen.

Er zijn een zeer klein aantal gevallen gemeld van verspreide varicella met aantasting van inwendige organen na vaccinatie met de Oka-varicellavaccinstam, met name bij immuungecompromitteerde proefpersonen.

Interferentie met serologische testen (zie rubriek 4.5).

Encefalitis

Bij postmarketinggebruik van levend verzwakte vaccins tegen mazelen, bof, rubella en varicella zijn gevallen van encefalitis gemeld. In sommige gevallen is een fatale afloop waargenomen, vooral bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.3). Gevaccineerde personen/ouders dienen geïnstrueerd te worden om onmiddellijk medische hulp in te roepen als zij/hun kind na vaccinatie symptomen ervaart die wijzen op encefalitis, zoals bewustzijnsverlies of verminderd bewustzijn, convulsies of ataxie gepaard gaande met koorts en hoofdpijn.

Hulpstoffen met bekend effect

Het vaccin bevat 14 mg sorbitol per dosis.

Het vaccin bevat para-aminobenzoëzuur. Kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd) en in uitzonderingsgevallen ademhalingsproblemen (bronchospasme).

Het vaccin bevat 583 microgram fenylalanine per dosis. Fenylalanine kan schadelijk zijn voor individuen met fenylketonurie (PKU).

Het vaccin bevat 0,65 microgram polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Het vaccin bevat 709 microgram proline per dosis. Proline kan schadelijk zijn voor patiënten met hyperprolinemie.

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

Het vaccin bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Klinische studies hebben aangetoond dat Priorix-Tetra gelijktijdig mag worden toegediend met de volgende monovalente of gecombineerde vaccins (inclusief hexavalente vaccins (DTPa-HepB-IPV/Hib)): het vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest (acellulair) (DTPa), het vaccin tegen *Haemophilus influenzae* type b (Hib), het geïnactiveerde poliovaccin (IPV), het hepatitis B-vaccin (HepB), het vaccin tegen meningokokken van serogroep B (MenB), het geconjugeerde vaccin tegen meningokokken van serogroep C (MenC), het geconjugeerde vaccin tegen meningokokken van serogroep A, C, W-135 en Y (MenACWY) en het 10-valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin.

Wegens een hoger risico op koorts, gevoeligheid op de plaats van injectie, verandering van eetgewoonten en prikkelbaarheid bij gelijktijdige toediening van Bexsero en Priorix-Tetra, kan indien mogelijk worden overwogen om die vaccins apart toe te dienen.

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens ter ondersteuning van het gebruik van Priorix-Tetra samen met andere vaccins.

Als Priorix-Tetra samen met een ander injecteerbaar vaccin moet worden toegediend, moeten de vaccins altijd op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Serologische testen

Wanneer een tuberculinetest moet worden uitgevoerd, moet deze vóór of gelijktijdig met de vaccinatie worden uitgevoerd, want gecombineerde vaccins tegen mazelen, bof en rubella kunnen een tijdelijke vermindering van de huidreactie op tuberculine veroorzaken. Omdat deze vermindering van de huidgevoeligheid maximaal 6 weken kan duren, moet er worden afgezien van een tuberculinetest in deze periode om fout-negatieve resultaten te vermijden.

Bij personen die gammaglobulinen of een bloedtransfusie kregen toegediend, moet de vaccinatie minstens 3 maanden worden uitgesteld, vanwege het waarschijnlijke mislukken als gevolg van de passieve verwerving van antistoffen.

Gevaccineerde personen moeten gedurende 6 weken na vaccinatie met Priorix-Tetra het gebruik van salicylaten vermijden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Priorix-Tetra werd niet geëvalueerd in onderzoeken naar vruchtbaarheid.

Zwangerschap

Zwangere vrouwen mogen niet worden gevaccineerd met Priorix-Tetra.

Er zijn geen onderzoeken met Priorix-Tetra uitgevoerd bij zwangere vrouwen.

Bij een beoordeling van meer dan 3.500 vatbare vrouwen die zonder het te weten in een vroeg stadium van de zwangerschap waren toen ze werden gevaccineerd met een rubellabevattend vaccin, werden geen gevallen van congenitaal rubellasyndroom gemeld. Bij daaropvolgend post-marketingonderzoek werd congenitaal rubellasyndroom vastgesteld dat met een rubellavaccinstam (Wistar RA 27/3) in verband werd gebracht, na onbedoelde vaccinatie van een zwangere vrouw met een mazelen-, bof- en rubellavaccin.

Schade aan de foetus is niet gedocumenteerd wanneer zwangere vrouwen mazelen-, bof- of varicellavaccins kregen.

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 geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Priorix-Tetra tijdens de periode van borstvoeding bij de mens.

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd over de effecten van Priorix-Tetra op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Priorix-Tetra zal naar verwachting geen of een verwaarloosbare invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het onderstaande veiligheidsprofiel steunt op gegevens afkomstig van klinische studies waarin meer dan 6.700 dosissen Priorix-Tetra subcutaan toegediend werden aan meer dan 4.000 kinderen van 9 tot 27 maanden oud. De bijwerkingen werden gedurende 42 dagen na vaccinatie geregistreerd.

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De gemelde bijwerkingen zijn volgens de volgende frequenties opgesomd:

Zeervaa: ($\geq 1/10$)

Vaa: ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms: ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden: ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeervelden: ($< 1/10.000$)

Gegevens uit klinische studies

Systeem-orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	infectie van de bovenste luchtwegen
	Zelden	middenoorontsteking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	lymfadenopathie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	anorexie
Psychische stoornissen	Vaa	prikkelbaarheid
	Soms	huilen, nervositeit, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	koortsstuipen*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	rinitis
	Zelden	hoest, bronchitis
Maag-darmstelselaandoeningen	Soms	vergroting van de oorspeekselklier, diarree, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaa	huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeervaa	pijn en roodheid op de plaats van injectie, koorts (rectaal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$ oraal/axillair $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39^{\circ}\text{C}$)**
	Vaa	zwellen op de plaats van injectie, koorts (rectaal $> 39,5^{\circ}\text{C}$, oraal/axillair $> 39^{\circ}\text{C}$)**
	Soms	lethargie, malaise, vermoeidheid

* Het risico op koortsstuipen na de eerste vaccinatiedosis met Priorix-Tetra bij kinderen in de leeftijd van 9 tot 30 maanden, in vergelijking met BMR of met gelijktijdige, maar afzonderlijke vaccinatie met BMR en varicella, werd in een retrospectieve databankanalyse beoordeeld.

Het onderzoek includeerde 82.656 met BMRV geïmmuniseerde kinderen, 149.259 met BMR en 39.203 met afzonderlijke BMR- en varicellavaccins.

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

Deze gegevens wijzen op een extra geval van koortsstuipen per 5.882 of 2.747 met Priorix-Tetra gevaccineerde proefpersonen, in vergelijking met de overeenstemmende controlecohort die BMR of gelijktijdige, maar afzonderlijke, vaccinatie met BMR en varicella kregen (toewijsbaar risico van respectievelijk 1,70 (95% CI: -1,86; 3,46) en 3,64 (95% CI: -6,11; 8,30) per 10.000 proefpersonen) – zie rubriek 5.1.

******Na toediening van de eerste dosis van het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella werd een hogere (ongeveer 1,5 maal) incidentie van koorts waargenomen dan na gelijktijdige toediening van het vaccin tegen mazelen, bof en rubella en het vaccin tegen varicella op afzonderlijke injectieplaatsen.

Er zijn geen klinische onderzoeken met Priorix-Tetra (BMRV) uitgevoerd bij proefpersonen ouder dan 6 jaar oud. Het veiligheidsprofiel van Priorix-Tetra bij proefpersonen ouder dan 6 jaar oud is geëxtrapoleerd uit de beschikbare gegevens van het BMR-vaccin (Priorix) en het monovalente Oka-varicellavaccin (Varilrix), beide van GlaxoSmithKline. Het spectrum van bijwerkingen zoals koorts, huiduitslag, pijn op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats en roodheid op de injectieplaats bij proefpersonen ouder dan 6 jaar oud die Priorix of Varilrix hebben ontvangen, was vergelijkbaar met het spectrum waargenomen bij kinderen minder dan 6 jaar oud die Priorix-Tetra hebben ontvangen. In deze klinische onderzoeken werd er bewijs verkregen om te concluderen dat de tweede dosis van het BMR-vaccin beter wordt verdragen op het vlak van koorts dan de eerste dosis, terwijl de reactogeniciteit van het varicellavaccin vergelijkbaar lijkt te zijn, ongeacht de toegediende dosis. Zwelling op de injectieplaats wordt 'vaak' gemeld bij kinderen die Priorix-Tetra ontvangen en het wordt 'zeer vaak' gemeld in onderzoeken met Varilrix uitgevoerd bij adolescenten en volwassenen.

Gegevens uit postmarketing surveillance

De volgende bijwerkingen zijn in zeldzame gevallen tijdens de postmarketing surveillance geïdentificeerd. Aangezien ze vrijwillig gemeld werden in een populatie van onbekende omvang kan er geen betrouwbare schatting van de frequentie worden gegeven.

Systeem-orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	meningitis, Herpes zoster*, syndroom gelijkend op mazelen, syndroom gelijkend op bof (waaronder orchitis, epididymitis en parotitis)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	trombocytopenie, trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen	allergische reacties (met inbegrip van anafylactische en anafylactoïde reacties)
Zenuwstelselaandoeningen	encefalitis ⁺ , cerebellitis, cerebrovasculair accident, syndroom van Guillain-Barré, myelitis transversa, perifere neuritis, cerebellitis-achtige symptomen (waaronder tijdelijke gangstoornis en tijdelijke ataxie)
Bloedvataandoeningen	vasculitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	erythema multiforme, varicella-achtige huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	artralgie, artritis

* Deze geselecteerde bijwerkingen die na vaccinatie zijn gemeld, zijn ook een gevolg van infectie met wildtypevaricella. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op deze bijwerkingen na vaccinatie in vergelijking met wildtypeziekte.

⁺ Zie de beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn gevallen van encefalitis waargenomen na vaccinatie met levend verzwakte vaccins tegen mazelen, bof, rubella en varicella. In sommige gevallen is een fatale afloop gemeld, met name bij immuungecompromitteerde personen (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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vaccins, Virale vaccins, ATC-code: J07BD54

Doeltreffendheid

Een grootschalige gerandomiseerde klinische studie in meerdere landen onderzocht de doeltreffendheid van het monovalent Oka-varicella-vaccin (Varilrix) van GlaxoSmithKline (GSK) en Priorix-Tetra bij het voorkomen van varicella, met het gecombineerde mazelen-bof-rubellavaccin van GSK (Priorix) als actieve controle. De studie werd uitgevoerd in Europa waar er op dat moment geen routinevaccinatie tegen varicella plaatsvond. Kinderen van 12-22 maanden oud kregen twee dosissen Priorix-Tetra met zes weken tussentijd of één dosis Varilrix. De vaccindoeltreffendheid tegen epidemiologisch bevestigde of PCR- (Polymerase kettingreactie) bevestigde varicella van om het even welke ernst (gedefinieerd door een vooraf omschreven schaal) en tegen matige of ernstige, bevestigde varicella die werd aangetoond na een primaire follow-upperiode van 2 jaar (mediane duur 3,2 jaar). Aanhoudende doeltreffendheid werd waargenomen in dezelfde studie tijdens de langetermijnfollow-upperiodes van 6 jaar (mediane duur 6,4 jaar) en 10 jaar (mediane duur 9,8 jaar). De gegevens worden weergegeven in onderstaande tabel.

Groep	Tijdstip	Doeltreffendheid tegen bevestigde varicella van om het even welke ernst	Doeltreffendheid tegen matige of ernstige bevestigde varicella
Priorix-Tetra (2 dosissen) 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 ⁽¹⁾	95,0% (95% BI: 93,6;96,2)	99,0% (95% BI: 97,7;99,6)
	Jaar 10 ⁽¹⁾	95,4% (95% BI: 94,0;96,4)	99,1% (95% BI: 97,9;99,6)
Varilrix (1 dosis) 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 ⁽¹⁾	67,0% (95% BI: 61,8;71,4)	90,3% (95% BI: 86,9;92,8)
	Jaar 10 ⁽¹⁾	67,2% (95% BI: 62,3;71,5)	89,5% (95% BI: 86,1;92,1)

N = aantal opgenomen en gevaccineerde proefpersonen

(1) beschrijvende analyse

Werkzaamheid

Werkzaamheidsgegevens wijzen op een betere bescherming en een afgenomen doorbraak van varicella na twee dosissen varicella-bevattend vaccin dan na één dosis.

De werkzaamheid van twee dosissen Priorix-Tetra tijdens varicella-uitbraken in kinderdagverblijven in Duitsland, waar routine varicellavaccinatie aanbevolen wordt voor kinderen vanaf de leeftijd van 11 maanden, was 91% (95% BI: 65;98) tegen elke ziekte-ernst en 94% (95% BI: 54;99) tegen matige ziekte.

De werkzaamheid van één dosis Varilrix werd in verschillende omstandigheden berekend (uitbraak, case-control- en databankstudies) en varieerde van 20%-92% tegen om het even welke ernst van varicella en van 86%-100% tegen matige of ernstige ziekte.

Immuunrespons

Verskillende klinische studies evalueerden de door subcutaan toegediend Priorix-Tetra opgewekte immuunrespons. Mazelen-, bof- en rubella-antilichamentiters werden bepaald door middel van commercieel beschikbare ELISA-testen. Bovendien werden bofantilichamen getitreerd door middel van een plaquereductieneutralisatietest. Deze serologische parameters zijn algemeen aanvaarde surrogaatmarkers voor immuunbescherming. Een gewijzigde, commerciële, indirecte immunofluorescentie assay (IFA, ondertussen stopgezet) en een commerciële ELISA werden gebruikt om de door Priorix-Tetra opgewekte immuunrespons tegen varicella te vergelijken met deze die wordt waargenomen met het varicellavaccin van GSK.

In drie klinische studies die in Europa (Oostenrijk, Finland, Duitsland, Griekenland, Polen) uitgevoerd werden, kregen ongeveer 2.000 voorheen ongevaccineerde kinderen van 11 tot 23 maanden 2 dosissen Priorix-Tetra met een doseerinterval van 6 weken. In onderstaande tabel worden de seroconversiecijfers en geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties/titers (GMC/GMT) samengevat.

Antistoffen Test (cut-off)	Na dosis 1		Na dosis 2	
	Seroconversie- cijfers (95% BI)	GMC/GMT (95% BI)	Seroconversie- cijfers (95% BI)	GMC/GMT (95% BI)
Mazelen ELISA (150 mIE/ml)	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)
Bof ELISA (231 E/ml)	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)
Neutralisatie (1:28)	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)
Rubella ELISA (4 IE/ml)	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)
Varicella IFA (1:4)	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)
ELISA (50 mIE/ml)	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)

Deze seroconversiepercentages en deze geometrisch gemiddelde concentraties/titers van antistoffen zijn vergelijkbaar met de waarden die werden waargenomen bij personen na afzonderlijke vaccinatie met Varilrix en Priorix.

Bij zuigelingen van 11 maanden bedraagt de proportie zuigelingen met beschermende mazelentiters (nl. ≥ 150 mIE/ml) na de eerste dosis 91-92%. Dit is lager dan de proportie die wordt waargenomen als de eerste dosis toegediend wordt vanaf de leeftijd van 12 maanden.

De tweede dosis Priorix-Tetra gaf een stijging van de seroconversiecijfers en/of antilichaamspiegels voor de mazelen-, bof- en rubella- vaccincomponenten. Om infectie te voorkomen tijdens het doseerinterval is het daarom wenselijk dat de tweede dosis toegediend wordt binnen 3 maanden na de eerste dosis.

De gegevens wijzen op een hogere doeltreffendheid en op een lagere frequentie van post-vaccinale varicella wanneer twee doses van het vaccin worden toegediend dan wanneer één dosis wordt toegediend. Dit gaat samen met een toename van de antistoffen tegen varicella die na de tweede dosis worden aangemaakt, wat erop wijst dat de tweede dosis als booster fungeert.

De immuunrespons van Priorix-Tetra toegediend als een tweede dosis van een BMR-vaccin bij kinderen van 24 maanden tot 6 jaar oud werd onderzocht in 2 klinische studies. De kinderen hadden daarvoor een primovaccinatie gekregen met een BMR-vaccin of met een BMR-vaccin dat gelijktijdig werd toegediend met een levend geattenuëerd varicellavaccin. De percentages seropositiviteit voor varicella-antilichamen was 98,1% (IFA) bij kinderen die vooraf gevaccineerd waren met BMR en 100% bij kinderen die vooraf gevaccineerd waren met een BMR-vaccin dat samen werd toegediend met een levend geattenuëerd varicellavaccin. De percentages seropositiviteit waren in beide studies 100% voor mazelen-, bof- en rodehondantilichamen.

Immuunrespons bij personen ouder dan 6 jaar oud

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van de immunogeniciteit van Priorix-Tetra bij proefpersonen ouder dan 6 jaar oud. De immunogeniciteit van Priorix-Tetra bij proefpersonen ouder dan 6 jaar oud is geëxtrapoleerd van de beschikbare gegevens met Priorix en Varilrix.

Immuunrespons bij kinderen van 9 tot 10 maanden oud

Een klinische studie die in Azië (Singapore) uitgevoerd werd, includeerde 300 gezonde kinderen van 9 tot 10 maanden oud op het ogenblik van de eerste dosis vaccin. Honderddrieënvijftig van hen kregen twee dosissen Priorix-Tetra met een doseerinterval van 3 maanden en 147 kinderen kregen Priorix en Varilrix. Seroconversiecijfers en geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties/titers waren vergelijkbaar met deze na afzonderlijke vaccinatie met Varilrix en Priorix.

Seroconversiecijfers na een eerste dosis Priorix-Tetra waren vergelijkbaar met deze bij 12-24 maanden oude kinderen in andere klinische studies voor alle antigenen, behalve voor mazelen. Het seroconversiecijfer voor mazelen bij kinderen van 9 tot 10 maanden oud na 1 dosis Priorix-Tetra was 93,3% (95% BI: 87,6;96,9). Het is mogelijk dat kinderen tijdens hun eerste levensjaar onvoldoende reageren op de vaccincomponenten wegens mogelijke interferentie met maternale antilichamen. Daarom moet een tweede dosis Priorix-Tetra gegeven worden drie maanden na de eerste dosis.

De immunogeniciteit en veiligheid van intramusculair toegediend Priorix-Tetra werden geëvalueerd in een vergelijkende studie uitgevoerd bij 328 kinderen van 11-21 maanden oud die 2 dosissen Priorix-Tetra ofwel intramusculair ofwel subcutaan toegediend hebben gekregen. De studie toonde vergelijkbare immunogeniciteits- en veiligheidsprofielen aan voor beide toedieningswijzen.

Behoud van de immuunrespons tegen mazelen, bof en rubella

De percentages seropositiviteit voor antilichamen tegen mazelen, bof en rubella (in termen van proefpersonen met een concentratie antilichamen gelijk aan of hoger dan de vastgelegde drempelwaarde) die na een follow-upperiode van 2 jaar, 6 jaar en 10 jaar werden waargenomen in een klinische studie waarin kinderen van 12-22 maanden oud twee dosissen Priorix-Tetra (N=2.489) kregen, worden weergegeven in onderstaande tabel:

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

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

Er worden geen gegevens over het behoud van antilichamen tegen mazelen verstrekt, aangezien er eerder in dit document (zie subrubriek 'Werkzaamheid') solide werkzaamheidsgegevens tegen varicella tot 10 jaar worden vermeld en aangezien er geen drempel voor bescherming tegen varicella is vastgesteld met de verkregen immunologiegegevens.

Postmarketing surveillance observationeel onderzoek voor de veiligheid

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Een toxiciteitsstudie met herhaalde doses bij dieren heeft geen enkele lokale of systemische toxiciteit van het vaccin aan het licht gebracht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Aminozuren (bevatten fenylalanine en proline),

Watervrije lactose,

Mannitol (E 421),

Sorbitol (E 420),

Medium 199 (bevat fenylalanine, para-aminobenzoëzuur, polysorbaat 80 (E 433), proline, natrium en kalium)

Oplosmiddel:

Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Wegens het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden mag Priorix-Tetra niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Gebruik het vaccin snel na reconstitutie. Als dit niet mogelijk is, moet het tussen 2°C en 8°C bewaard worden en binnen 24 uur na reconstitutie gebruikt worden.

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 bewaaromstandigheden van het gereconstitueerde vaccin, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Priorix-Tetra is verkrijgbaar als:

- poeder voor 1 dosis in een injectieflacon (type I glas) met een stop (butylrubber).
- oplosmiddel voor 1 dosis in een voorgevulde spuit (type I glas) met een zuigerstop (butylrubber) en een rubberen afsluitdop.

De afsluitdop en de rubberen zuigerstop van de voorgevulde spuit en de stop van de injectieflacon zijn gemaakt met synthetisch rubber.

Verpakkingsgrootten van 1 of 10, met 2 afzonderlijke naalden of zonder naalden.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

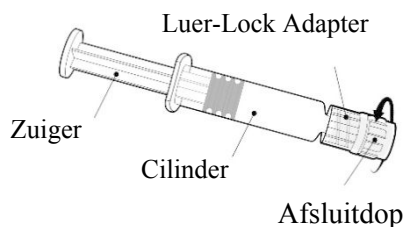
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het oplosmiddel en het gereconstitueerde vaccin moeten vóór de reconstitutie of de toediening visueel worden geïnspecteerd. Door kleine variaties in de pH kan de kleur van het gereconstitueerde vaccin variëren van helder perzik tot fuchsia roze. Het **kan doorschijnende productgerelateerde deeltjes bevatten**. Dit is normaal en heeft geen invloed op de werking van het vaccin.

Niet toedienen als het vaccin een andere kleur heeft of andere deeltjes bevat.

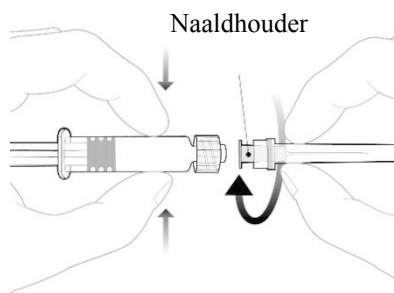
Het vaccin moet worden gereconstitueerd door de gehele inhoud van de voorgevulde spuit met het oplosmiddel met een geschikte naald (21G tot 25G) toe te voegen aan de flacon die het poeder bevat.

Lees zorgvuldig de aanduidingen om de naald op de spuit vast te maken.



Houd de spuit vast bij de cilinder, niet bij de zuiger of bij de Luer-Lock Adapter.

Draai de afsluitdop van de spuit door hem tegen de klok in te draaien.



Om de naald te bevestigen, sluit de naaldhouder zachtjes aan op de Luer-Lock Adapter en draai een kwartslag met de klok mee totdat u een weerstand voelt.

Zorg dat de naald in de as van de spuit blijft. Het niet naleven hiervan kan vervorming van de Luer-Lock Adapter en lekkage veroorzaken.

Tijdens het assembleren van de spuit, als de Luer-Lock Adapter loskomt, moet een nieuwe vaccindosis gebruikt worden (nieuwe spuit en flacon).

Reconstitueer het vaccin zoals hieronder beschreven.

Trek de zuiger niet uit de cilinder. Als dit gebeurt, dien het vaccin dan niet toe.

1. Voeg het oplosmiddel bij het poeder. Schud goed tot het poeder volledig in het oplosmiddel is opgelost.

Gebruik het vaccin snel na de reconstitutie.

2. Trek de gehele inhoud van de flacon op.

3. Er moet een nieuwe naald worden gebruikt om het vaccin toe te dienen. Schroef de naald van de spuit los en bevestig de injectienaald door de stappen hierboven te herhalen.

Contact met desinfecterende middelen moet voorkomen worden (zie rubriek 4.4).

Afvoer:

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

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

GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA
89, rue de l'Institut
1330 RIXENSART
BELGIË

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

BE303852

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

Eerste verlening van de vergunning: 8/10/2007

Datum van laatste verlenging: 13/04/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2026

Goedkeuringsdatum FAGG : 04/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG): <https://www.fagg.be/nl>.