

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PEDIACEL, suspensie voor injectie in injectieflacon

Difterie, tetanus, kinkhoest (acellulair, component), poliomyelitis (geïnactiveerd) en geconjugeerd *Haemophilus* type b-vaccin (geadsorbeerd)

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dosis van 0,5 ml bevat:

Difterietoxoïd	niet minder dan 30 IE
Tetanustoxoïd	niet minder dan 40 IE
Acellulaire kinkhoestantigenen	
Pertussistoxoïd (PT)	20 microgram
Filamenteus hemagglutinine (FHA)	20 microgram
Pertactine (PRN)	3 microgram
Fimbriae type 2 en 3 (FIM)	5 microgram
Poliovirus (geïnactiveerd)*	
Type 1 (Mahoney)	40 D-antigeen eenheden [†]
Type 2 (MEF-1)	8 D-antigeen eenheden [†]
Type 3 (Saukett)	32 D-antigeen eenheden [†]
<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide (polyribosyl-ribitolfosfaat)	10 microgram
Geconjugeerd aan tetanustoxoïd (PRP-T)	20 microgram
Geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat	1,5 mg (0,33 mg aluminium)

* Geproduceerd in Verocellen.
† of een gelijkwaardige antigene hoeveelheid die is vastgesteld via een geschikte immunochemische methode.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in injectieflacon

PEDIACEL is een uniforme, troebele, witte tot bijna witte suspensie.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PEDIACEL is geïndiceerd voor primaire en boostervaccinatie tegen difterie, tetanus, kinkhoest, poliomyelitis en invasieve *Haemophilus influenzae* type b-ziekte bij zuigelingen en kinderen vanaf de leeftijd van 6 weken tot de vierde verjaardag. PEDIACEL moet worden gebruikt in overeenstemming met de toepasselijke officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Primaire vaccinatie

De primaire vaccinatierreeks bestaat uit 2 of 3 doses van 0,5 ml en kan volgens de toepasselijke officiële aanbevelingen worden gestart vanaf een leeftijd van 6 weken. Tussen elke dosis moet minstens een maand liggen.

Boostervaccinatie

Na een primaire vaccinatierreeks met ofwel 2 doses (bijv. bij 3 en 5 maanden), ofwel 3 doses (bijv. bij 2, 3 en 4 maanden) PEDIACEL moet ten minste 6 maanden na de laatste dosis van de primaire kuur een booster dosis worden toegediend in overeenstemming met de van toepassing zijnde officiële aanbevelingen.

PEDIACEL komt in aanmerking als booster als de samenstelling overeenkomt met de toepasselijke officiële aanbevelingen.

Op basis van veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens uit klinische onderzoeken dient PEDIACEL bij voorkeur te worden toegediend aan kinderen die tijdens het eerste levensjaar ditzelfde vaccin hebben gekregen. PEDIACEL kan echter ook als een booster worden toegediend aan kinderen die een primaire reeks hebben gekregen die andere vaccins tegen difterie, tetanus, kinkhoest, poliomyelitis en *Haemophilus influenzae* type b (Hib) met of zonder hepatitis B bevatte.

Wijze van toediening

PEDIACEL dient intramusculair te worden toegediend. De aanbevolen injectieplaatsen zijn het anterolaterale gedeelte van de dij of de regio deltoidea van de bovenarm bij aanwezigheid van voldoende spiermassa, in overeenstemming met de lokale aanbevelingen voor de klinische praktijk. Voor zuigelingen jonger dan één jaar heeft het anterolaterale gedeelte van de dij de voorkeur als injectieplaats.

Dien PEDIACEL niet via intravasculaire injectie toe; zorg ervoor dat de naald niet een bloedvat penetreert. Niet subcutaan toedienen.

4.3 Contra-indicaties

PEDIACEL mag niet worden toegediend aan kinderen met bekende overgevoeligheid voor:

- difterie-, tetanus-, kinkhoest-, polio- of Hib-vaccins;
- één van de andere componenten van het vaccin (zie rubriek 6.1);
- één van de achtergebleven stoffen van de fabricage (neomycine, streptomycine, polymyxine B, glutaraaldehyde, formaldehyde en runderserumalbumine), die in ondetecteerbare sporenhoeveelheden aanwezig kunnen zijn.

PEDIACEL is gecontra-indiceerd als de zuigeling een encefalopathie met onbekende etiologie heeft doorgemaakt binnen 7 dagen na eerdere vaccinatie met pertussis bevattend vaccin. In dat geval moet de pertussisvaccinatie worden onderbroken en moet de vaccinatierreeks worden voortgezet met difterie-, tetanus-, polio- en Hib-vaccins.

Progressieve neurologische aandoeningen, waaronder infantiele spasmen, ongecontroleerde epilepsie of progressieve encefalopathie. Pertussisvaccin mag pas aan kinderen met dergelijke aandoeningen worden toegediend nadat een behandelingsregime is vastgesteld en de aandoening zich heeft gestabiliseerd.

Zoals bij andere vaccins moet de toediening van PEDIACEL worden uitgesteld bij kinderen die lijden aan een acute ernstige ziekte met koorts. De aanwezigheid van een lichte infectie (bijv. een lichte infectie van de bovenste luchtwegen) is geen contra-indicatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat dit vaccin aan kinderen in of na het tweede levensjaar wordt toegediend, dienen de van toepassing zijnde officiële aanbevelingen voor immunisaties in de kindertijd te worden geraadpleegd. Het kan namelijk zijn dat de precieze combinatie van antigenen na voltooiing van de primaire vaccinatierreeks niet geschikt en/of nodig wordt geacht.

Overwegingen vóór immunisatie

Zoals bij alle injecteerbare vaccins dienen direct adequate medische behandeling en medisch toezicht beschikbaar te zijn voor het geval zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Als zich na toediening van een pertussis-bevattend vaccin een van de volgende voorvallen heeft voorgedaan, dient de beslissing PEDIACEL toe te dienen te zijn gebaseerd op zorgvuldige afweging van de potentiële voordelen en mogelijke risico's.

- Temperatuur van $\geq 40^{\circ}\text{C}$ binnen 48 uur waarvoor geen andere oorzaak kan worden vastgesteld.
- Collaps of shockachtige toestand (hypotone-hyporesponsieve episode) binnen 48 uur.
- Aanhoudend huilen dat ≥ 3 uur duurt binnen 48 uur.
- Convulsies met of zonder koorts binnen 3 dagen

Als na eerdere toediening van een vaccin met tetanustoxoïd Guillain-Barrésyndroom of brachiale neuritis is opgetreden, moeten de potentiële voordelen van een vaccin met tetanustoxoïd zorgvuldig tegen de mogelijke risico's worden afgewogen.

Een anamnese van convulsies met koorts of een familieanamnese van convulsies of wiegendood (sudden infant death syndrome, SIDS) vormt geen contra-indicatie voor het gebruik van PEDIACEL. Gevaccineerde personen met een anamnese van convulsies met koorts moeten nauwlettend worden gecontroleerd, daar dergelijke bijwerkingen zich binnen 2 tot 3 dagen na vaccinatie kunnen voordoen.

Wanneer de primaire immunisatiereeks aan zeer premature zuigelingen (geboren na ≤ 28 weken zwangerschap) wordt toegediend, moet rekening worden gehouden met het potentiële risico van apneu en de noodzaak van het monitoren van de luchtwegen gedurende 48-72 uur, vooral bij zuigelingen met een voorgeschiedenis van onvolgroeide longen. Omdat het voordeel van vaccinatie bij deze groep zuigelingen groot is, dient vaccinatie niet te worden nagelaten of uitgesteld.

Bij (door ziekte of behandeling) immunogecompromitteerde kinderen kan de verwachte immuunrespons uitblijven. Indien mogelijk dient te worden overwogen de vaccinatie uit te stellen tot na de voltooiing van eventuele immunosuppressieve behandeling. Hiv-infectie wordt niet beschouwd als een contra-indicatie. Bij patiënten met immuunsuppressie is het mogelijk dat de verwachte immunologische respons niet wordt verkregen.

Voorzorgsmaatregelen bij toediening

Zoals voor alle injecteerbare producten geldt, moet het vaccin met voorzichtigheid worden toegediend aan kinderen met trombocytopenie of bloedingsstoornissen. Na een intramusculaire injectie kunnen namelijk bloedingen optreden.

Overige overwegingen

Zoals voor elk vaccin geldt, wordt mogelijk niet bij alle gevaccineerde personen een beschermende immuunrespons opgewekt (zie rubriek 5.1).

Vaccins die Hib-antigeen bevatten, bieden geen bescherming tegen infecties die zijn veroorzaakt door andere typen *Haemophilus influenzae* of tegen meningitis met een andere oorsprong.

Bij vaccins die aluminium bevatten is melding gemaakt van een granuloom of steriel abces op de injectieplaats.

Aangezien het Hib capsulaire polysaccharideantigeen wordt uitgescheiden in de urine, kan dit in de 1-2 weken na vaccinatie een positieve urinetest geven. In deze periode moeten andere testen worden uitgevoerd om Hib-infectie vast te stellen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van vaccins

PEDIACEL kan tegelijk (maar als aparte injectie) worden toegediend met elk van de volgende monovalente of combinatievaccins: hepatitis B-vaccin, 7-valent pneumokokkenconjugaatvaccin, vaccin tegen bof, mazelen en rode hond (BMR-vaccin), waterpokkenvaccin of meningokokken groep C-conjugaatvaccin. Injecties dienen op aparte plaatsen en bij voorkeur in aparte ledematen te worden toegediend.

Meningokokken groep C-conjugaatvaccins

Bij een gecontroleerd klinisch onderzoek werd PEDIACEL gelijktijdig toegediend met twee verschillende meningokokken groep C-conjugaatvaccins (een meningokokken groep C CRM₁₉₇-conjugaatvaccin en een meningokokken groep C tetanustoxoïd-conjugaatvaccin) op een leeftijd van 2, 3 en 4 maanden. Hoewel het seroprotectiepercentage in beide groepen hoog was (>88,0% anti-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$), waren de antistofresponsen op de Hib-component van PEDIACEL (PRP geconjugeerd aan tetanustoxoïd) lager bij gelijktijdige toediening met een meningokokken groep C CRM₁₉₇-conjugaatvaccin dan met een meningokokken groep C tetanustoxoïd-conjugaatvaccin. PEDIACEL had geen invloed op het percentage zuigelingen met meningokokken groep C serumbactericidale antistof (SBA) titers van ten minste 1:8 (gemeten met konijnencomplement) wanneer het gelijktijdig werd toegediend met een CRM₁₉₇-conjugaatvaccin of een tetanustoxoïd-conjugaatvaccin (zie rubriek 5.1).

Interacties tussen vaccin en geneesmiddel

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Niet van toepassing. Dit vaccin is niet bestemd voor toediening aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Gegevens uit klinische onderzoeken

De gegevens van 11 in verschillende landen uitgevoerde klinische onderzoeken die gebruik maakten van verscheidene immunisatieschema's werden gepoold. In deze onderzoeken werd PEDIACEL toegediend in een primaire reeks (n=1487) en als een booster dosis (n=1632). Hieronder worden de bijwerkingen die optraden na vaccinatie samengevat.

De bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie aan de hand van de volgende indeling:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
Soms	($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
Zeer zelden	($< 1/10.000$), inclusief individuele gevallen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: verlies van eetlust.

Psychische stoornissen

Zeer vaak: prikkelbaarheid, abnormaal huilen

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: convulsie (met of zonder koorts)

Maag-darmstelselaandoeningen

Zeer vaak: braken

Vaak: diarree

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: verminderde activiteit, gevoeligheid op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, pyrexie (> 38 °C), zwelling op de injectieplaats

Vaak: bloeding en bloeditstoringen op de injectieplaats

Soms: uitgebreide ledemaatzwelling (vanaf de injectieplaats tot voorbij één van de of beide gewrichten)

Postmarketingervaring

Op basis van spontane melding zijn de onderstaande bijwerkingen gemeld na commercieel gebruik van PEDIACEL. Omdat deze bijwerkingen vrijwillig zijn gemeld vanuit een populatie van onduidelijke omvang, is het niet altijd mogelijk om betrouwbaar de frequentie ervan te schatten of een causaal verband met blootstelling aan het vaccin vast te stellen. Daarom worden deze bijwerkingen ingedeeld in de frequentie categorie 'niet bekend'.

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheid, anafylactische reactie (zoals urticaria, angio-oedeem)

Zenuwstelselaandoeningen

Doordringend huilen, hypotone hyporesponsieve episode (zuigeling lijkt bleek, hypotoon (slap) en reageert niet). Tot op heden is deze aandoening niet gepaard gegaan met blijvende gevolgen.

Somnolentie

Vaataandoeningen

Bleekheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

Huiduitslag

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen

Pijn in het gevaccineerde ledemaat.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Pyrexie (>40,5 °C), verharding op de injectieplaats, asthenie en lusteloosheid.

Na vaccinatie met *H. influenzae* type b bevattende vaccins zijn oedemateuze reacties in één van de of beide onderste ledematen opgetreden. Wanneer deze reactie optreedt, gebeurt dit voornamelijk na primaire injecties en wordt het binnen de eerste paar uur na vaccinatie waargenomen. De bijbehorende symptomen kunnen bestaan uit cyanose, roodheid, voorbijgaande purpura en hevig huilen. Alle bijwerkingen verdwenen binnen 24 uur spontaan en zonder nasleep.

Bijkomende informatie over speciale populaties

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

4.9 Overdosering

Niet van toepassing.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gecombineerde bacterie- en virusvaccins, difterie-*Haemophilus influenzae* type b-pertussis-poliomyelitis-tetanus, ATC-code J07CA06.

Immunogeniciteit

In een gerandomiseerd, enkelblind, gecontroleerd, multicentrisch, klinisch onderzoek werd de immunogeniciteit van PEDIACEL vergeleken met een ander DTaP-IPV+Hib-vaccin bij toediening aan zuigelingen volgens het primaire immunisatieschema van drie doses, bij 2, 3 en 4 maanden, met een booster dosis bij 12-18 maanden. In onderstaande tabel worden de antilichaamresponsen samengevat van één maand na voltooiing van de primaire reeks van drie doses en één maand na de booster dosis PEDIACEL.

Tabel 1: Immuunresponsen

Antigeen	Criteria	PEDIACEL na dosis 3 n = 248	PEDIACEL na dosis 4 n = 220
Difterie	≥0,01 IE/ml	99,2%	-99,1%
	≥0,1 IE/ml	39,3%	
Tetanus	≥0,01 IE/ml	100,0%	-100,0%
	≥0,1 IE/ml	99,2%	
Kinkhoest Pertussistoxoïd Filamenteus hemagglutinine Pertactine fimbriae type 2 en 3	serologische respons*	98,7%	96,7%
	serologische respons†	93,2%	83,2%
	serologische respons*	87,5%	86,9%
	serologische respons*	95,8%	95,7%
Polio Type 1 Type 2 Type 3	≥1:8 verdunning	100,0%	99,5%
	≥1:8 verdunning	99,2%	99,5%
	≥1:8 verdunning	99,6%	99,5%
Haemophilus influenzae type b PRP	≥0,15 µg/ml	91,0%	-99,1%
	≥1,0 µg/ml	63,3%	

* Na dosis 3 ≥4 EE/ml als vóór dosis 1 <4 EE/ml of na dosis 3 ≥ vóór dosis 1 als vóór dosis 1 ≥4 EE/ml.

Viervoudige toename t.o.v. vóór dosis 4 als vóór dosis 4 <4 x 4 EE/ml of tweevoudige toename t.o.v. vóór dosis 4 >4 x 4 EE/ml.

† Na dosis 3 ≥3 EE/ml als vóór dosis 1 <3 EE/ml of na dosis 3 ≥ vóór dosis 1 als vóór dosis 1 ≥3 EE/ml. Viervoudige toename t.o.v. vóór dosis 4 als vóór dosis 4 <4 x 3 EE/ml of tweevoudige toename t.o.v. vóór dosis 4 als vóór dosis 4 >4 x 3 EE/ml.

In een gecontroleerd klinisch onderzoek werd de immunogeniciteit van boostervaccinatie met PEDIACEL vergeleken met een hexavalent DTaP-IPV-Hib-Hepatitis B-vaccin dat aan dreumesen van 11-18 maanden werd toegediend die waren geprimeerd met drie doses DTaP-IPV-Hib-Hepatitis B-vaccin. Bij 100% van de deelnemers die PEDIACEL kregen, werden seroprotectiespiegels voor difterie en tetanus (≥0,1 IE/ml), PRP (≥1,0 µg/ml) en alle drie typen polio (≥1:8 verdunning) verkregen. De boosterresponspercentages voor pertussisantigenen PT, FHA, PRN en FIM bedroegen 90,4%, 86,7%, 95,9% en 26,4%. Voor deze deelnemers was dit de eerste FIM bevattende dosis.

In een gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd, klinisch onderzoek werd de immunogeniciteit van PEDIACEL vergeleken met een ander DTaP-IPV+Hib-vaccin bij toediening aan zuigelingen

volgens het primaire immunisatieschema van twee doses, bij 3 en 5 maanden, gevolgd door een booster-dosis bij 12 maanden. In onderstaande tabel worden de antilichaamresponsen van één maand na voltooiing van de reeks van drie doses samengevat.

Tabel 2: Immuneunresponsen

	Criteria	PEDIACEL na dosis 3 n = 325
Difterie	≥0,01 IE/ml	98,2%
	≥0,1 IE/ml	95,1%
Tetanus	≥0,01 IE/ml	100,0%
	≥0,1 IE/ml	100,0%
Kinkhoest Pertussistoxoid Filamenteus hemagglutinine Pertactine fimbriae type 2 en 3	serologische respons*	98,5%
	serologische respons†	99,1%
	serologische respons*	96,9%
	serologische respons*	96,3%
Polio Type 1 Type 2 Type 3	≥1:8 verdunning	99,4%
	≥1:8 verdunning	99,7%
	≥1:8 verdunning	98,8%
Haemophilus influenzae type b <i>PRP</i>	≥0,15 µg/ml	99,1%
	≥1,0 µg/ml	93,2%

* Na dosis 3 ≥4 EE/ml als vóór dosis 1 <4 EE/ml of na dosis 3 ≥ vóór dosis 1 als vóór dosis 1 ≥4 EE/ml.

† Na dosis 3 ≥3 EE/ml als vóór dosis 1 <3 EE/ml of na dosis 3 ≥ vóór dosis 1 als vóór dosis 1 ≥3 EE/ml.

Werkzaamheid van pertussiscomponent

Uit een klinisch onderzoek in Zweden (Zweden I-werkzaamheidsonderzoek) is gebleken dat de pertussiscomponenten in PEDIACEL (d.w.z. PT, FHA, PRN en FIM) pertussis voorkomen bij zuigelingen met een beschermende werkzaamheid van 85,2% volgens de WHO-casedefinitie (≥21 opeenvolgende dagen paroxismaal hoesten met bevestiging via kweek of serologische test, of een epidemiologisch verband met een bevestigd geval). In hetzelfde onderzoek was de beschermende werkzaamheid tegen lichte ziekte (≥1 dag paroxismaal hoesten met bevestiging via kweek of serologische test) 77,9%. In een gecontroleerd klinisch onderzoek in Zweden (Zweden II-onderzoek) vertoonde een DTaP-vaccin met dezelfde formulering van pertussisantigenen als PEDIACEL bescherming tegen pertussis met elke hoest.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het beperkte preklinische onderzoek naar PEDIACEL en hieraan nauw verwante producten heeft geen onverwachte bevindingen opgeleverd en geen doelorgaantoxiciteit aan het licht gebracht.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Fenoxyethanol
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Wegens het ontbreken van onderzoek naar de verenigbaarheid moet PEDIACEL niet worden vermengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast (2°C-8°C). **Niet invriezen.** De verpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Suspensie voor injectie (0,5 ml) in injectieflacon (van glas) met stop (broombutyl).

Verpakkingsgrootte van 1 of 10 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik

Het vaccin dient te worden gebruikt zoals het wordt geleverd. Er is geen verdunning of reconstitutie nodig.

Inspecteer vóór gebruik op vreemde deeltjes en/of verkleuring. Bij aanwezigheid hiervan mag het product niet worden toegediend.

Schud de flacon goed om de suspensie gelijkmatig te verdelen direct voordat het vaccin wordt toegediend. Normaal ziet het vaccin eruit als een uniforme, troebele, witte tot gebroken-witte suspensie die kan sedimenteren tijdens de bewaring.

Afvoer

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Pasteur MSD
Jules Bordetlaan 13
B - 1140 Brussel
België

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

RVG 32118

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van goedkeuring: 7 juli 2005

Datum van laatste hernieuwing: 15 oktober 2007

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 2, 4.1 t/m 4.5, 4.8, 5.1 en 6.1: 28 oktober 2011.