

 3. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Triaxis, injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte**

**0. D.SP.NR.**

33155

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Triaxis

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Difteri, tetanus, pertussis (acellulær komponent) vaccine (adsorberet, reduceret indhold af antigen(er)).

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

 Difteritoksoid Ikke mindre end 2 IE\* (2 Lf)

 Tetanustoksoid Ikke mindre end 20 IE\* (5 Lf)

 Pertussis antigener

 Pertussistoksoid 2,5 mikrogram

 Filamentøs hæmagglutinin 5 mikrogram

 Pertactin 3 mikrogram

 Fimbriae type 2 og 3 5 mikrogram

 Adsorberet på aluminiumphosphat 1,5 mg (0,33 mg Al3+)

\* Som nedre konfidensgrænse (p = 0,95) af aktiviteten målt i henhold til det assay, der er beskrevet i den europæiske farmakopé.

Denne vaccine kan indeholde spor af formaldehyd og glutaraldehyd som anvendes under fremstillingsprocessen (se pkt. 4.3 og 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte

Triaxis er en uklar, hvid suspension.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Triaxis (Tdap) er indiceret til:

Aktiv immunisering mod tetanus, difteri og pertussis hos personer fra 4 år som en boostervaccination efter primær immunisering.

Passiv beskyttelse mod pertussis i den tidlige spædbarnsalder efter maternel immunisering under graviditet (se pkt. 4.2, 4.6 og 5.1).

Brugen af Triaxis bør være i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Der anbefales en enkelt injektion af én (0,5 ml) dosis til alle indikerede aldersgrupper.

Hos unge og voksne med en ukendt eller ufuldstændig difteri- eller tetanus-vaccinationsstatus, kan en dosis Triaxis administreres som en del af en vaccinationsserie for at beskytte mod pertussis, og i det fleste tilfælde også mod tetanus og difteri. En yderligere dosis af en difteri- eller tetanus (dT)-holdig vaccine kan administreres en måned senere, efterfulgt af en 3. dosis af en difteri- eller dT-holdig vaccine 6 måneder efter den første dosis for at optimere sygdomsbeskyttelsen (se pkt. 5.1). Antallet og tidsplanen for doserne bør fastlægges i overensstemmelse med lokale anbefalinger.

Triaxis kan anvendes til revaccination med 5 til 10 års mellemrum for at booste immuniteten mod difteri, tetanus og pertussis (se pkt. 5.1).

Triaxis kan anvendes til behandling af skader, der kan medføre risiko for infektion med tetanus, med eller uden samtidig administration af tetanus immunglobulin i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

Triaxis kan administreres til gravide kvinder under anden eller tredje trimester for at give spædbørn passiv beskyttelse mod pertussis (se pkt. 4.1, 4.6 og 5.1).

Administration

Der bør administreres en enkelt injektion af én dosis (0,5 ml) Triaxis intramuskulært. Det foretrukne sted er i deltamusklen.

Triaxis bør ikke administreres i glutealområdet; der bør ikke anvendes intradermale eller subkutane administrationsveje (subkutan administrationsvej kan undtagelsesvis overvejes, se pkt. 4.4).

*Forsigtighedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

For instruktioner om håndteringen af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Triaxis bør ikke administreres til personer med kendt overfølsomhed

* over for difteri-, tetanus- eller pertussis-vacciner
* over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1)
* over for et eller flere residualstoffer fra fremstillingsprocessen (formaldehyd og glutaraldehyd), som kan være til stede i upåviselige spormængder.

Triaxis bør ikke administreres til personer, som har oplevet en encefalopati af ukendt ætiologi, der er opstået inden for 7 dage efter en tidligere immunisering med en pertussis-holdig vaccine.

Som ved andre vacciner bør administration af Triaxis udsættes hos personer, der lider af en akut, svær febril sygdom. Tilstedeværelsen af en lettere infektion er ikke kontraindiceret.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Triaxis bør ikke bruges til primær immunisering.

De officielle anbefalinger bør almindeligvis følges med hensyn til intervallet mellem en boosterdosis med Triaxis og tidligere boosterdoser med difteri- og/eller tetanus-holdige vacciner. Kliniske data har vist, at der ikke var nogen klinisk relevant forskel i antallet af bivirkninger forbundet med administration af en tetanus-, difteri- og pertussis-holdig boostervaccine givet så tidligt som efter 4 uger efter en tidligere dosis difteri- og tetanus-holdig vaccine sammenlignet med mindst 5 år efter en tidligere dosis difteri- og tetanus-holdig vaccine.

Før immunisering

Før vaccination skal patientens anamnese gennemgås (specielt tidligere vaccinationer og eventuelle bivirkninger). Hos personer, som har en anamnese med alvorlige eller svære reaktioner indenfor 48 timer efter en tidligere injektion med en vaccine indeholdende lignende komponenter, skal administration af Triaxis overvejes nøje.

Som ved enhver injektionsvaccine skal passende medicinsk behandling og overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en sjældent forekommende anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Hvis Guillain-Barré syndrom er opstået inden for 6 uger efter modtagelse af en tidligere vaccine, der indeholdt tetanustoksoid, bør beslutningen om at give vacciner med tetanustoksoid, herunder Triaxis, baseres på en nøje overvejelse af de potentielle fordele og mulige risici.

Triaxis bør ikke administreres til personer med progressiv neurologisk lidelse, ukontrolleret epilepsi eller progressiv encefalopati, før der er etableret et behandlingsregime og tilstanden er stabiliseret.

Vaccinens immunogenicitet kan være reduceret i forbindelse med immunsuppressiv behandling eller immundefekt. Det anbefales at udsætte vaccination til efter en sådan sygdom eller behandling, hvis det er praktisk muligt. Alligevel anbefales vaccination af personer med hiv eller kronisk immundefekt, såsom aids, skønt antistofresponset kan være begrænset.

Forsigtighedsregler ved administration

Må ikke administreres ved intravaskulær eller intradermal injektion.

Intramuskulære injektioner bør gives med forsigtighed til patienter, som er i antikoagulant behandling, eller som lider af koagulationssygdomme, på grund af risikoen for blødning. I disse situationer bør det overvejes at administrere Triaxis ved dyb subkutan injektion, selvom der er en øget risiko for lokale reaktioner.

Synkope (besvimelse) kan forekomme efter eller endda før administration af vacciner, der skal injiceres, herunder Triaxis. Der bør være procedurer på plads for at forhindre faldskader og til håndtering af synkope.

De bløde spidshætter på de fyldte injektionssprøjter (1,5 ml) indeholder et derivat af naturgummi-latex, som kan forårsage allergiske reaktioner hos personer med overfølsomhed over for latex.

Andre overvejelser

Som det er tilfældet ved alle vacciner, beskytter vaccination med Triaxis muligvis ikke modtagelige personer 100 %.

Der kan forekomme en persisterende knude på injektionsstedet med alle adsorberede vacciner, især hvis de administreres i de overfladiske lag af det subkutane væv.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Baseret på data fra kliniske studier med samtidig brug af andre vacciner, kan Triaxis administreres samtidig med følgende vacciner: inaktiveret influenzavaccine, hepatitis B-vaccine, inaktiveret eller oral poliomyelitisvaccine og rekombinant HPV-vaccine (se pkt. 4.8) i overensstemmelse med lokale anbefalinger.

Der skal anvendes separate lemmer som injektionssted for samtidige parenterale vacciner. Der er ikke udført interaktionsstudier med andre vacciner, biologiske præparater eller terapeutiske lægemidler. Da Triaxis er et inaktiveret præparat, kan det imidlertid administreres samtidigt med andre vacciner eller immunglobuliner på separate injektionssteder i overensstemmelse med generelle accepterede retningslinjer for immunisering.

I tilfælde af immunsuppressiv behandling, se pkt. 4.4.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Triaxis kan anvendes under graviditetens andet og tredje trimester i overensstemmelse med officielle anbefalinger (se pkt. 4.2).

Sikkerhedsdata fra 4 randomiserede, kontrollerede studier (310 graviditetsudfald), 1 prospektivt observationsstudie (546 graviditetsudfald), 5 retrospektive, observationelle studier (124 810 graviditetsudfald) og fra passiv overvågning af kvinder, som fik Triaxis eller REPEVAX (Tdap-IPV; indeholdende de samme mængder tetanus-, difteri- og pertussis-antigener som Triaxis) under andet eller tredje trimester, har ikke vist vaccinerelaterede bivirkninger på graviditeten eller fosterets/spædbarnets sundhed.

Som ved andre inaktive vacciner forventes det ikke, at vaccination med Triaxis i noget trimester påfører skade på fosteret.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

For information om immunrespons på vaccination under graviditet og dets effektivitet til at forebygge pertussis hos spædbørn, se pkt. 5.1.

Amning

Det er ukendt, om de aktive stoffer i Triaxis udskilles i human mælk, men antistoffer mod vaccineantigenerne har vist sig at blive overført til diende afkom fra kaniner. To udviklingsstudier hos dyr udført i kaniner har ikke vist skadelige virkninger af maternelle antistoffer, som er induceret af vaccinen, på afkoms postnatale udvikling.

Virkningen på ammede spædbørn ved administration af Triaxis til deres mødre er imidlertid ikke blevet undersøgt. Da Triaxis er inaktiveret, er en enhver risiko for spædbarnet usandsynlig. Risiciene og fordelene ved vaccination bør vurderes, før der træffes en beslutning om immunisering af en ammende kvinde.

Fertilitet

Triaxis er ikke evalueret i fertilitetsstudier.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Triaxis påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier blev Triaxis givet til i alt 4 546 personer, herunder 298 børn (4 til 6 år), 1 313 unge (11 til 17 år) og 2 935 voksne (18 til 64 år). De mest almindeligt rapporterede bivirkninger efter vaccination omfattede lokale reaktioner på injektionsstedet (smerte, rødme og hævelse), som opstod hos 21 % – 78 % af de vaccinerede, hovedpine og træthed, som opstod hos 16 % – 44 % af de vaccinerede. Disse tegn og symptomer var normalt milde i intensitet og opstod inden for 48 timer efter vaccination. De gik alle sammen over uden sequelae.

Der blev foretaget sikkerhedsanalyser hos 1 042 raske, unge mænd og kvinder i alderen 10 til 17 år under et klinisk studie. De fik quadrivalent HPV-vaccine type 6/11/16/18 (Gardasil) samtidig med en dosis Triaxis og en dosis quadrivalent konjugeret meningokokvaccine serogruppe A, C, Y og W135. Sikkerhedsprofilerne var ens i både de grupper, der fik samtidig administration, og de grupper, der ikke fik samtidig administration. Der blev observeret højere hyppighed af hævelse på Gardasil-injektionsstedet, blå mærker og smerte på Triaxis-injektionsstederne i de grupper, der fik samtidig administration. De forskelle, der blev observeret mellem de grupper, der fik samtidig administration, og de grupper, der ikke fik samtidig administration, var mindre end 7 %, og hos størstedelen af deltagerne blev bivirkningerne rapporteret som milde til moderate i intensitet.

Tabel over bivirkningerne

Bivirkninger er angivet efter hyppighed ved anvendelse af følgende konvention:
Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥1/1 000 til < 1/100)

Sjælden (≥1/10 000 til < 1/1 000)

Meget sjælden (< 1/10 000)

Ikke kendt kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Tabel 1 viser bivirkninger observeret i kliniske studier og omfatter også yderligere bivirkninger, som er blevet rapporteret spontant fra hele verden ved brug af Triaxis efter markedsføring. Da post-marketing bivirkninger er rapporteret spontant fra en population af ukendt størrelse, er det ikke altid muligt at give et pålideligt estimat for deres hyppighed eller fastlægge en kausal sammenhæng med eksponering for vaccine. Derfor er hyppighedskategorien ”Ikke kendt” tildelt disse bivirkninger.

**Tabel 1: Bivirkninger fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring fra hele verden**

| Systemorganklasse | Hyppighed | Børn(4 til 6 år) | Unge(11 til 17 år) | Voksne(18 til 64 år) |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Overfølsomhedsreaktioner (anafylaktiske), (angioødem, ødem, udslæt, hypotension)\* |
| Metabolisme og ernæring | Meget almindelig | Anoreksi (nedsat appetit) |  |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine |
| Ikke kendt | Paræstesi\*, hypoæstesi\*, Guillain-Barré syndrom\*, brachial neuritis\*, facialisparese\*, kramper\*, synkope\*, myelitis\* |
| Hjerte | Ikke kendt | Myokarditis\* |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Diarré | Diarré, kvalme | Diarré |
| Almindelig | Kvalme, opkastning | Opkastning | Kvalme, opkastning |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Udslæt |
| Ikke kendt | Pruritus\*, urticaria\* |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget almindelig |  | Generel ømhed eller muskelsvaghed, artralgi eller ledhævelse | Generel ømhed eller muskelsvaghed |
| Almindelig | Generel ømhed eller muskelsvaghed, artralgi eller ledhævelse |  | Artralgi eller ledhævelse |
| Ikke kendt | Myositis\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Træthed/asteni | Træthed/asteni, utilpashed, kulderystelser | Træthed/asteni, utilpashed |
| Smerter på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet |
| Almindelig | Pyreksi, kulderystelser, aksillær adenopati | Pyreksi, aksillær adenopati | Pyreksi, kulderystelser, aksillær adenopati |
| Ikke kendt | Blå mærker på injektionsstedet\*, steril absces på injektionsstedet\*, knude på injektionsstedet\* |

\* Bivirkninger efter markedsføring

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:*

Store reaktioner på injektionsstedet (> 50 mm), herunder udbredt hævelse af lemmer fra injektionsstedet ud over et eller begge led, er forekommet hos unge og voksne efter administration af Triaxis. Disse reaktioner starter sædvanligvis 24 – 72 timer efter vaccination, kan være forbundet med erytem, varme, ømhed eller smerte på injektionsstedet og forsvinder spontant inden for 3 – 5 dage.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for Triaxis, som er vist i tabel 1, omfatter data fra kliniske studier hos 298 børn i alderen 4 til 6 år, som tidligere havde modtaget i alt 4 doser, herunder primær immunisering med DTaP-IPV kombineret med Hib ved ca. 2, 4, 6 og 18 måneders alderen. I dette kliniske studie var de mest almindelige bivirkninger, som blev rapporteret inden for 14 dage efter vaccination, smerter på injektionsstedet (hos 39,6 % af deltagerne) og træthed (hos 31,5 % af deltagerne).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk*-*forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Ikke relevant.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Pertussis, renset antigen, kombination med toxoider.

ATC-kode: J07AJ52

Kliniske studier

Immunresponset observeret en måned efter vaccination med Triaxis hos 265 børn, 527 unge og 743 voksne er vist i tabellen nedenfor.

**Tabel 2: Immunrespons hos børn, unge og voksne en måned efter vaccination med Triaxis**

| Antistof | Kriterie | Børn(4 – 6 år)1(N = 265) % | Unge(11 – 17 år)2(N = 527) % | Voksne(18 – 64 år)2(N = 743) % |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Difteri** (SN, IE/ml) | ≥ 0,1  | 100 | 99,8 | 94,1 |
| **Tetanus** (ELISA, IE/ml eller EL.E/ml) | ≥ 0,1  | 100 | 100 | 100 |
| **Pertussis** (ELISA, EL.E/ml)PT FHA PRNFIM | Boosterrespons3 | 91,988,194,694,3 | 92,085,694,594,9 | 84,482,793,885,9 |

DTaP: difteritoksoid [pædiatrisk dosis], tetanus og acellulær pertussis; ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent assay; EL.E: ELISA-enheder; IE: internationale enheder; N: antal deltagere med tilgængelige data; SN: seroneutralisering.

1 Studie Td508 blev udført i Canada med børn i alderen 4 – 6 år.

2 Studie Td506 blev udført i USA med unge i alderen 11 – 17 år og voksne i alderen 18 – 64 år.

3 For børn i studie Td508, som tidligere var blevet primet med DTaP ved 2, 4, 6 og 18 måneders alderen, er et boosterrespons defineret som en firedobbelt stigning i koncentrationen af anti-pertussis-antistoffer. For unge og voksne i studie Td506 er et boosterrespons defineret som en fordoblet stigning i koncentrationen af anti-pertussis-antistoffer hos deltagere med en høj koncentration før vaccination og en firedobbelt stigning hos patienter med lav koncentration før vaccination.

Sikkerheden og immunogeniciteten af Triaxis hos voksne og unge viste sig at være sammenlignelige med den, der blev observeret med en enkeltdosis af en formulering af difteri-tetanus (Td)-adsorberet vaccine til voksne, der indeholder den samme mængde tetanus- og difteritoksoider.

Serologiske korrelater for beskyttelse mod pertussis er ikke blevet fastlagt. Ved sammenligning med data fra det svenske I-pertussis-virkningsstudie udført mellem 1992 og 1996, hvor en primær immunisering med Sanofi Pasteur acellulær pertussis DTaP-spædbarnsformulering bekræftede en beskyttende virkning på 85 % mod pertussis sygdom, betragtes Triaxis at have fremkaldt beskyttende immunresponser. Pertussis antistofniveauet for alle antigener efter en Triaxis boosterdosis hos voksne og unge overstiger dem, der er observeret i et husstandskontaktstudie indlejret i virkningsstudiet.

**Tabel 3: Forholdet mellem pertussis-antistof-GMC observeret en måned efter en dosis Triaxis hos unge og voksne sammenlignet med dem, der blev observeret hos spædbørn en måned efter vaccination ved 2, 4 og 6 måneders alderen, i det svenske I-pertussis-virkningsstudie med DTaP (PPI-population1)**

|  | Unge:(11 – 17 år)2 | Voksne(18 – 64 år)2 |
| --- | --- | --- |
| Triaxis/DTaP3GMC-forhold(95 % CIs)4 | Triaxis/DTaP3GMC-forhold(95 % CIs)4 |
| Deltagere | (N = 524 – 526) | N = 741 |
| Anti-PT | 3,6(2,8; 4,5) | 2,1(1,6; 2,7)  |
| Anti-FHA | 5,4(4,5; 6,5)  | 4,8(3,9; 5,9)  |
| Anti-PRN | 3,2(2,5; 4,1)  | 3,2(2,3; 4,4)  |
| Anti-FIM | 5,3(3,9; 7,1)  | 2,5(1,8; 3,5)  |

DTaP: difteritoksoid [pædiatrisk dosis], tetanus og acellulær pertussis; GMC: geometrisk middelkoncentration; N: antal deltagere med tilgængelige data, PPI: pr. protokol immunogenicitet

1 Egnede deltagere, hos hvem immunogenicitetsdata var tilgængelige.

2 Studie Td506 blev udført i USA med unge i alderen 11 – 17 år og voksne i alderen 18 – 64 år. Antistof-GMC’er målt i ELISA-enheder blev beregnet separat for børn, unge og voksne.

3 N = 80, antal børn, som fik DTaP ved 2, 4 og 6 måneders alderen med tilgængelige data efter 3. dosis (sera fra det svenske I-pertussis-virkningsstudie testet samtidig med prøver fra studie Td506).

4 GMC’er efter Triaxis var ikke-inferiør til GMC’er efter DTaP (nedre grænse på 95 % CI på forholdet mellem GMC’er for Triaxis delt med DTaP > 0,67).

*Antistofpersistens*

Der blev udført serologiske opfølgningsstudier efter 3, 5 og 10 år hos personer, der tidligere var immuniseret med en enkelt boosterdosis af Triaxis. Persistens af serobeskyttelse mod difteri og tetanus, og seropositivitet mod pertussis er opsummeret i tabel 4.

**Tabel 4: Persistens af serobeskyttelses-/seropositivitetsrater (%) hos børn, unge og voksne 3, 5 og 10 år efter en dosis af Triaxis (PPI-population1)**

|  | Børn(4 – 6 år)2 | Unge(11 – 17 år)3 | Voksne(18 – 64 år)3 |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tid siden dosis af Triaxis** | **5 år** | **3 år** | **5 år** | **10 år** | **3 år** | **5 år** | **10 år** |
| **Deltagere** | N = 128 – 150 | N = 300 | N = 204 – 206 | N = 28 – 39 | N = 292 | N = 237 – 238 | N = 120 – 136 |
| **Antistof** | % Serobeskyttelse/seropositivitet |
| Difteri(SN, IE/ml) | ≥ 0,1  | 86,0 | 97,0 | 95,1 | 94,9 | 81,2 | 81,1 | 84,6 |
| ≥ 0,01  | 100 | 100 | 100 | 100 | 95,2 | 93,7 | 99,3 |
| Tetanus(ELISA, IE/ml) | ≥ 0,1  | 97,3 | 100 | 100 | 100 | 99,0 | 97,1 | 100 |
| Pertussis(ELISA, EL.E/ml) | Sero-positivitet4 |  |  |  |  |  |  |  |
| PT | 63,3 | 97,3 | 85,4 | 82,1 | 94,2 | 89,1 | 85,8 |
| FHA | 97,3 | 100 | 99,5 | 100 | 99,3 | 100 | 100 |
| PRN | 95,3 | 99,7 | 98,5 | 100 | 98,6 | 97,1 | 99,3 |
| FIM | 98,7 | 98,3 | 99,5 | 100 | 93,5 | 99,6 | 98,5 |

ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent assay; EL.E: ELISA-enheder; IE internationale enheder; N: antal deltagere med tilgængelige data; PPI: pr. protokol immunogenicitet; SN: seroneutralisering;

1 Egnede deltagere, hvor immunogenicitetsdata var tilgængelig for mindst et antistof ved det specificerede tidspunkt.

2 Studie Td508 blev udført i Canada med børn i alderen 4 – 6 år.

3 Studie Td506 var udført i USA med unge i alderen 11 – 17 år og voksne i alderen 18 – 64 år.

4 Procentdel deltagere med antistoffer ≥ 5 EL.E/ml mod PT, ≥ 3 EL.E/ml mod FHA og PRN, og ≥ 17 EL.E/ml mod FIM for den 3‑årige opfølgning; ≥ 4 EL.E/ml mod PT, PRN og FIM, og ≥ 3 EL.E/ml mod FHA for den 5-årige og 10-årige opfølgning.

*Immunogenicitet hos personer, der ikke tidligere er vaccineret eller med en ukendt vaccinationsstatus*

Efter administration af en dosis af REPEVAX (Tdap-IPV; indeholdende den samme mængde tetanus-, difteri- og pertussis-antigener som Triaxis) til 330 voksne i alderen ≥ 40 år, som ikke havde fået difteri- og tetanus-holdig vaccine i de seneste 20 år:

* ≥ 95,8 % af voksne var seropositive (≥ 5 EL.E/ml) for antistoffer mod alle vacciner indeholdende pertussis-antigener,
* 82,4 % og 92,7 % var serobeskyttede mod difteri ved en tærskel på henholdsvis ≥ 0,1 og ≥ 0,01 IE/ml,
* 98,5 % og 99,7 % var serobeskyttede mod tetanus ved en tærskel på henholdsvis ≥ 0,1 og ≥ 0,01 IE/ml
* og ≥ 98,8 % var serobeskyttede mod polio (type 1, 2 og 3) ved en tærskel på ≥ 1:8 fortynding.

Efter administration af yderligere to doser difteri-, tetanus- og polioholdig vaccine hos 316 personer, en og seks måneder efter den første dosis, var serobeskyttelsesraterne 94,6 % og 100 % mod difteri (henholdsvis ≥ 0,1 og ≥ 0,01 IE/ml), 100 % mod tetanus (≥ 0,1 IE/ml), og 100 % mod polio (type 1, 2 og 3) (≥ 1:8 fortynding).

*Immunogenicitet efter gentagen vaccination*

Immunogeniciteten af Triaxis efter gentagen vaccination 10 år efter en tidligere dosis af Triaxis eller REPEVAX er blevet evalueret. En måned efter vaccination opnåede ≥ 98,5 % af studiedeltagerne serobeskyttende antistofniveauer (≥ 0,1 IE/ml) mod difteri og tetanus, og ≥ 84 % opnåede boosterrespons mod pertussis-antigenerne. (Et pertussis-boosterrespons blev defineret som en antistofkoncentration efter vaccination ≥ 4 gange LLOQ, hvis niveauet før vaccination var < LLOQ; ≥ 4 gange niveauet før vaccination, hvis det var ≥ LLOQ, men < 4 gange LLOQ; eller ≥ 2 gange niveauet før vaccination, hvis det var ≥ 4 gange LLOQ).

Baseret på den serologiske opfølgning og data ved gentagen vaccination kan Triaxis anvendes i stedet for en dT-vaccine til at booste immuniteten mod pertussis samt difteri og tetanus.

*Immunogenicitet hos gravide kvinder*

Pertussis-antistofrespons hos gravide kvinder svarer generelt til dem, der ses hos kvinder, der ikke er gravide. Vaccination under graviditetens andet eller tredje trimester er optimalt for overførsel af antistoffer til det udviklende foster.

*Immunogenicitet mod pertussis hos spædbørn (i alderen < 3 måneder) født af kvinder vaccineret under graviditeten*

Data fra 2 publicerede, randomiserede, kontrollerede studier viser højere koncentrationer af pertussis-antistof ved fødslen og ved 2 måneders alderen (dvs. før deres primære vaccinationer startes) hos spædbørn født af kvinder, vaccineret med Triaxis under graviditeten sammenlignet med kvinder, der ikke var vaccineret mod pertussis under graviditeten.

I det første studie fik 33 gravide kvinder Triaxis og 15 fik placebo med saltvand i 30. og 32. gestationsuge. Den geometriske middelkoncentration (GMC) i EL.E/ml for anti-pertussis-antistofferne mod PT-, FHA-, PRN- og FIM-antigenerne hos spædbørn født af vaccinerede kvinder var henholdsvis 68,8, 234,2, 226,8 og 1 867,0 ved fødslen og 20,6, 99,1, 75,7 og 510,4 ved 2 måneders alderen. Hos spædbørnene i kontrolgruppen var de tilsvarende GMC’er 14,0, 25,1, 14,4 og 48,5 ved fødslen og 5,3, 6,6, 5,2 og 12,0 ved 2 måneder. GMC-forholdene (Triaxis/kontrolgruppe) var 4,9, 9,3, 15,8 og 38,5 ved fødslen og 3,9, 15,0, 14,6 og 42,5 ved 2 måneder.

I det andet studie fik 134 gravide kvinder Triaxis og 138 fik en tetanus- og difteri-kontrolvaccine ved en gennemsnitlig gestationsalder på 34,5 uger. GMC (EL.E/ml) for anti-pertussis-antistofferne mod PT-, FHA-, PRN- og FIM-antigenerne hos spædbørn født af vaccinerede kvinder var henholdsvis 54,2, 184,2, 294,1 og 939,6 ved fødslen og 14,1, 51,0, 76,8 og 220,0 ved 2 måneders alderen. Hos spædbørnene i kontrolgruppen var de tilsvarende GMC’er 9,5, 21,4, 11,2 og 31,5 ved fødslen og 3,6, 6,1, 4,4 og 9,0 ved 2 måneder. GMC-forholdene (Triaxis/kontrolgruppe) var 5,7, 8,6, 26,3 og 29,8 ved fødslen og 3,9, 8,4, 17,5 og 24,4 ved 2 måneder.

Disse højere antistofkoncentrationer bør give spædbarnet passiv immunitet mod pertussis under de første 2 til 3 levemåneder, som det er blevet vist i observationsstudier af effektiviteten.

*Immunogenicitet hos spædbørn og småbørn født af kvinder vaccineret under graviditeten*

Immunogeniciteten af rutinemæssig spædbørnsvaccination hos spædbørn født af kvinder vaccineret med Triaxis eller REPEVAX under graviditeten blev vurderet i flere publicerede studier. Data om spædbarnets respons mod pertussis- og non-pertussis-antigener blev evalueret i løbet af det første leveår.

Maternelle antistoffer afledt efter vaccination med Triaxis eller REPEVAX under graviditeten kan være forbundet med svækkelse af spædbarnets immunrespons på aktiv immunisering mod pertussis. Baseret på nuværende epidemiologiske studier har denne svækkelse muligvis ikke klinisk relevans.

Data fra flere studier viste ingen klinisk relevant svækkelse fra vaccination med Triaxis eller REPEVAX under graviditet og spædbørns eller småbørns respons mod difteri-, tetanus-, *Haemophilus influenzae* type b-, inaktiveret poliovirus- eller pneumokok-antigener.

*Effektivitet mod pertussis hos spædbørn af mødre vaccineret under graviditeten*

Vaccineeffektiviteten i de første 2 – 3 levemåneder hos spædbørn født af mødre vaccineret mod pertussis under tredje trimester af graviditeten er blevet evalueret i 3 observationsstudier. Den samlede effektivitet er > 90 %.

**Tabel 5: Vaccineeffektivitet (VE) mod pertussis-sygdom hos spædbørn født af mødre vaccineret med Triaxis eller REPEVAX under graviditeten i 3 retrospektive studier.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lokation** | **Vaccine** | **VE (95 % CI)** | **VE-estimeringsmetode** | **Opfølgningsperiode for spædbørn** |
| **Storbritannien**  | REPEVAX | 93 % (81; 97) | ikke-matchet *case*-kontrol | 2 måneder. |
| **USA** | Triaxis\* | 91,4 % (19,5; 99,1) | kohorte regressionsmodel | 2 måneder. |
| **Storbritannien**  | REPEVAX | 93 % (89; 95) | *screening* (*case*-dækning) | 3 måneder |
| \* Omkring 99 % af kvinderne var vaccineret med Triaxis |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Evaluering af farmakokinetiske egenskaber er ikke påkrævet for vacciner.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og toksicitet under graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Phenoxyethanol

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må Triaxis ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

**Må ikke nedfryses.** Kassér vaccinen, hvis den har været frosset.

Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Holdbarhedsdata indikerer, at vaccinekomponenterne er stabile i 72 timer ved temperaturer op til 25 °C. Triaxis skal administreres inden for denne periode eller kasseres. Disse data er kun beregnet til at vejlede sundhedspersoner i tilfælde af et midlertidigt temperaturudsving.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Triaxis i 1,5 ml fyldt injektionssprøjte med en blød beskyttelseshætte

0,5 ml suspension i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med stempelprop (bromobutyl elastomer) og en Luer-Lock-adapter, med en blød spidshætte (gummikomponent).

Pakning med 1 eller 10 fyldte injektionssprøjte(r) uden kanyle(r).

Pakning med 1 eller 10 fyldte injektionssprøjte(r) med 1 eller 2 separate kanyle(r) (rustfrit stål).

De bløde spidshætter på de fyldte injektionssprøjter indeholder et derivat af naturgummi-latex.

Triaxis i 1 ml fyldt injektionssprøjte med en stiv beskyttelseshætte.

0,5 ml suspension i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med stempelprop (chlorobutyl elastomer) og en Luer-Lock-adapter, med en stiv spidshætte (syntetisk isopren bromobutyl + polypropylen)

Pakning med 1 eller 10 fyldte injektionssprøjte(r) uden kanyle(r).

Pakning med 1 fyldt injektionssprøjte med 1 eller 2 separate kanyle(r) (rustfrit stål).

Pakning med 10 fyldte injektionssprøjter med 1 separat kanyle (rustfrit stål).

Pakning med 1 eller 10 fyldte injektionssprøjte(r) med sikkerhedskappe (polycarbonat).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Vaccinen fremstår normalt som en ensartet, uklar, hvid suspension, som kan bundfælde og danne klumper eller skællende aggregater under opbevaring. Omryst den fyldte injektionssprøjte grundigt for at fordele suspensionen jævnt, før vaccinen administreres. I tilfælde af aggregater, kan produktet omrystes igen indtil en ensartet suspension er opnået.

**Forberedelse til administration**

Den fyldte injektionssprøjte kan suppleres med en Luer-Lock med enten en blød spidshætte (Billede A) eller en stiv spidshætte (Billede B). Sprøjten med suspension til injektion, skal inspiceres visuelt før administration. I tilfælde af fremmede partikler, lækage, for tidlig aktivering af stemplet eller defekt spidsforsegling kasseres den fyldte injektionssprøjte. Sprøjten er kun beregnet til engangsbrug og må ikke genbruges.

Instruktioner til brug af Luer Lock fyldt injektionssprøjte:

**Billede A: Luer Lock-sprøjte med blød spidshætte**



|  |  |
| --- | --- |
| **Trin 1:** Hold sprøjtens hætte i den ene hånd (undgå at holde i sprøjtens stempel eller cylinder), træk spidshætten af. |  |
| **Trin 2:** For at fastgøre kanylen til sprøjten skal du forsigtigt dreje kanylen med uret ind i sprøjten, indtil der mærkes let modstand. |  |

**Billede B: Luer Lock-sprøjte med stiv spidshætte**



|  |  |
| --- | --- |
| **Trin 1:** Hold Luer-Lock-adapteren i den ene hånd (undgå at holde i sprøjtens stempel eller cylinder), skru spidshætten af ved at dreje den. |  |
| **Trin 2:** For at fastgøre kanylen til sprøjten skal du forsigtigt dreje kanylen ind i sprøjtens Luer-Lock-adapter, indtil der mærkes let modstand. |  |

Instruktioner til brug af sikkerhedskanyle med Luer Lock fyldt injektionssprøjte:

*Følg trin 1 og 2 ovenfor for at klargøre Luer Lock injektionssprøjten og kanylen for fastgørelse.*

|  |  |
| --- | --- |
| **Billede C: Sikkerhedskanyle (inde i etui)** | **Billede D: Sikkerhedskanylens komponenter (klargjort til brug)** |
|  |  |

|  |
| --- |
| **Trin 3:** Træk sikkerhedskanylens etui lige af. Kanylen er dækket af sikkerhedskappen og kanylebeskytteren. |
| **Trin 4:****A:** Bevæg sikkerhedskappen væk fra kanylen i retning mod sprøjtecylinderen i en vinkel, som vist. **B:** Træk kanylebeskytteren lige af. |  |
| **Trin 5:** Når injektionen er fuldført, luk (aktivér) sikkerhedskappen ved at anvende én af de tre (3) **enhånds**metoder, der er vist: overflade-, tommel- eller fingeraktivering.Note: Aktiveringen bekræftes ved et hør- og/ eller følbart “klik”.  |  |
| **Trin 6:** Inspicer visuelt aktiveringen af sikkerhedskappen.Sikkerhedskappen skal være **fuldstændigt lukket (aktiveret)** som vist på Figur C. Figur D viser, hvordan det ser ud, når sikkerhedskappen **IKKE er fuldstændigt lukket (ikke aktiveret).** |  |
| **Advarsel: Forsøg ikke at åbne (deaktivere) sikkerhedsanordningen ved at tvinge kanylen ud af sikkerhedskappen.** |

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Hætterne må ikke genpåsættes på kanylerne.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Sanofi Winthrop Industrie

 82 Avenue Raspail

 94250 Gentilly

Frankrig

**Repræsentant**

Sanofi A/S

Lyngbyvej 2

2100 København Ø

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68423

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. juni 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. marts 2025