

1. IME ZDRAVILA

Boostrix suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Adsorbirano cepivo (z zmanjšano vsebnostjo antigenov) proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (brezcelično, komponentno)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

davični toksoid ¹	2 internacionalni enoti (i. e.) ali več (2,5 Lf)
tetanusni toksoid ¹	20 internacionalnih enot (i. e.) ali več (5 Lf)
antigene <i>Bordetella pertussis</i>	
toksoid oslovskega kašlja ¹	8 mikrogramov
filamentozni hemaglutinin ¹	8 mikrogramov
pertaktin ¹	2,5 mikrograma
¹ adsorbiran na hidratirani aluminijev hidroksid (Al(OH) ₃)	0,3 miligrama Al ³⁺
in aluminijev fosfat (AlPO ₄)	0,2 miligrama Al ³⁺

To cepivo lahko vsebuje sledi formaldehida, ki se uporablja v postopku izdelave (glejte poglavje 4.3).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.
Cepivo Boostrix je motna bela suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Boostrix je indicirano za obnovitveno cepljenje oseb, starejših od štirih let, proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (glejte poglavje 4.2).

Cepivo Boostrix je indicirano tudi za pasivno zaščito proti oslovskemu kašlju v zgodnjem obdobju dojenčka po cepljenju matere med nosečnostjo (glejte poglavja 4.2, 4.6 in 5.1).

Cepljenje s cepivom Boostrix mora temeljiti na uradnih priporočilih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je en 0,5 ml odmerek cepiva.

S cepivom Boostrix se lahko cepi osebe, starejše od štirih let.

Cepivo Boostrix je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili in/ali lokalno prakso glede uporabe cepiv z zmanjšano vsebnostjo antigenov davice, tetanusa in oslovskega kašlja.

Cepivo Boostrix lahko nosečnice dobijo v drugem ali tretjem trimesečju v skladu z uradnimi priporočili (glejte poglavja 4.1, 4.6 in 5.1).

Cepivo Boostrix se lahko uporabi tudi v shemi cepljenja proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju pri mladostnikih in odraslih z neznanim statusom cepljenja ali z nedokončano shemo cepljenja proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju. Na osnovi podatkov pri odraslih sta za povečanje odziva cepiva proti davici in tetanusu priporočena dva dodatna odmerka cepiva s sestavino proti davici in tetanusu, en mesec in šest mesecev po prvem odmerku (glejte poglavje 5.1).

S cepivom Boostrix se lahko cepi osebe s poškodbami, ki bi lahko bile povezane s tetanusom, če so osebe predhodno prejele vse osnovne odmerke cepiva s tetanusnim toksoidom in če je pri njih indicirano tudi obnovitveno cepljenje proti davici in oslovskemu kašlju. V skladu z uradnimi priporočili je treba sočasno aplicirati tetanusni imunoglobulin.

Cepljenje proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju je treba ponavljati v uradno priporočenih intervalih (običajno na 10 let).

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost cepiva Boostrix nista bili ugotovljeni pri otrocih mlajših od 4 let.

Način uporabe

Cepivo Boostrix je treba injicirati globoko intramuskularno, po možnosti v deltoidni predel (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na formaldehid.

Preobčutljivost po predhodni uporabi cepiv proti davici, tetanusu ali oslovskemu kašlju.

Uporaba cepiva Boostrix je kontraindicirana pri osebah z encefalopatijo neznanega vzroka, ki se je pojavila v 7 dneh po predhodnem cepljenju s cepivom s komponento proti oslovskemu kašlju. V takšnih primerih je treba cepljenje proti oslovskemu kašlju prekiniti in cepljenje nadaljevati s cepivoma proti davici in tetanusu.

Cepiva Boostrix ne smejo dobiti osebe, ki so se jim v preteklosti po cepljenju proti davici in/ali tetanusu pojavile prehodna trombocitopenija ali nevrolški zapleti (glede konvulzij ali hipotonično-hiporeaktivnih epizod glejte poglavje 4.4).

Kot pri cepljenju z drugimi cepivi je treba tudi cepljenje s cepivom Boostrix odložiti pri osebah, ki prebolevajo hudo akutno vročinsko bolezen. Blažja okužba ni kontraindikacija za cepljenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred cepljenjem je treba oceniti anamnezo (še posebej glede na predhodna cepljenja in morebiten pojav neželenih učinkov).

Če se je v časovni povezavi s cepljenjem s cepivom s komponento proti oslovskemu kašlju pojavil katerikoli od naslednjih dogodkov, je treba skrbno razmisliti o dajanju nadaljnjih odmerkov cepiva z vsebnostjo komponente proti oslovskemu kašlju:

- Telesna temperatura $\geq 40,0$ °C v 48 urah, ki ni bila posledica drugega ugotovljenega vzroka.
- Kolaps ali šoku podobno stanje (hipotonično-hiporesponzivna epizoda) v 48 urah po cepljenju.
- Stalen, neutolažljiv jok, ki je trajal ≥ 3 ure in se je pojavil v 48 urah po cepljenju.
- Krči z zvišano telesno temperaturo ali brez nje, ki so se pojavili v 3 dneh po cepljenju.

V nekaterih okoliščinah, npr. visoka incidenca oslovskega kašlja, lahko pričakovane koristi cepljenja prevladajo nad možnimi tveganji.

Pri otroku z novonastalo hudo nevrološko boleznijo ali napredovanjem takšne bolezni je treba tveganje in korist cepljenja s cepivom Boostrix ali odložitve cepljenja natančno pretehtati, tako kot velja za vsa cepiva.

Dajanju cepiva lahko v redkih primerih sledi anafilaksijska reakcija. Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se jih injicira, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in nadzora, ki morata biti v takšnem primeru nemudoma na voljo.

Pri osebah s trombocitopenijo (glejte poglavje 4.3) ali z motnjami hemostaze je potrebna previdnost pri dajanju cepiva Boostrix, saj se pri njih po intramuskularnem injiciranju lahko pojavi krvavitev. Tem bolnikom se cepivo lahko daje subkutano, če je to v skladu z nacionalnimi smernicami. Pri obeh načinih dajanja je treba močno pritisniti (brez drgnjenja) na mesto injiciranja za vsaj dve minuti.

Cepiva Boostrix se v nobenem primeru ne sme injicirati v žilo.

Krči v anamnezi ali družinska anamneza krčev in neželenih dogodkov po cepljenju s cepivom DTP ne predstavljajo kontraindikacije za cepljenje.

Okužba z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ni kontraindikacija za cepljenje. Pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom pričakovani imunski odziv po cepljenju morda ne bo dosežen.

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica), zlasti pri mladostnikih, kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. To lahko spremljajo različni nevrološki znaki, npr. prehodna motnja vida, parestezije in tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Pomembno je zagotoviti ukrepe za preprečitev poškodb v primeru omedlevice.

Kot druga cepiva tudi to cepivo morda ne bo izzvalo zaščitnega imunskega odziva pri vseh cepljenih osebah.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uporaba z drugimi cepivi ali imunoglobulini

Cepivo Boostrix se lahko uporabi sočasno s cepivom proti humanemu papiloma virusu brez klinično pomembnih interferenc z odzivom protiteles proti katerikoli sestavini enega ali drugega cepiva.

Cepivo Boostrix se lahko daje sočasno s konjugiranimi meningokoknimi cepivi proti seroskupinam A, C, W-135 in Y (MenACWY). Klinične študije na preiskovancih, starih 9 do 25 let, so pokazale, da je imunski odziv na tetanusne, davične in meningokokne antigene nespremenjen. Za antigene oslovskega kašlja so opazili nižje geometrijske sredine koncentracij (GMC - geometric mean concentrations), vendar ti podatki ne kažejo na klinično pomembne interference.

Cepivo Boostrix se lahko daje sočasno z inaktiviranimi cepivi proti sezonski gripi brez adjuvansa. Ko so cepivo Boostrix pri preiskovancih v starosti od 19 do 64 let uporabili hkrati s trivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi, so klinični podatki pokazali, da se imunski odzivi na antigene tetanusa, davece, pertusisnega toksoida (PT) in gripe niso spremenili. Nižje GMC so opazili za

antigena pertusisni filamentozni hemaglutinin (FHA) in pertaktin (PRN), vendar ti podatki ne kažejo, da bi šlo za klinično pomemben moteč vpliv. V vnaprej določeni eksplorativni kohorti niso opazili razlik, če je bilo cepivo pri preiskovancih v starosti 65 let ali več uporabljeno sočasno ali pa ločeno.

Cepivo Boostrix se lahko daje sočasno s cepivom proti herpesu zostru, ki ni živo. Klinični podatki pri preiskovancih v starosti 50 let ali več so pokazali, da se imunski odzivi na antigene tetanusa, davice, PT, FHA in herpesa zostra niso spremenili. Nižje GMC so opazali za antigen PRN, vendar ti podatki ne kažejo, da bi šlo za klinično pomemben moteč vpliv.

Sočasne uporabe cepiva Boostrix in drugih cepiv ali imunoglobulinov niso proučevali. Ni verjetno, da bi sočasna uporaba z drugimi inaktiviranimi cepivi ali z imunoglobulini imela klinično pomemben moteč vpliv na imunske odzive.

Če je sočasna uporaba cepiva Boostrix z drugimi cepivi ali imunoglobulini ocenjena kot potrebna, je treba enega in druge injicirati na različnih mestih, v skladu s splošno sprejetim ravnanjem in priporočili glede cepiv.

Uporaba z imunosupresivnimi zdravili

Pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivnimi oblikami zdravljenja, zadosten imunski odziv morda ne bo dosežen, kot pri drugih cepivih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Cepivo Boostrix se lahko uporabi v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti v skladu z uradnimi priporočili.

Za podatke o preprečevanju oslovskega kašlja pri dojenčkih, rojenih materam, ki so bile cepljene med nosečnostjo, glejte poglavje 5.1.

Varnostni podatki iz randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja (341 izidov nosečnosti) in iz prospektivne opazovalne študije (793 izidov nosečnosti), v katerih je bilo cepivo Boostrix uporabljeno pri nosečnicah v tretjem trimesečju, niso pokazali s cepivom povezanih neželenih učinkov na nosečnost ali na zdravje ploda/novorojenčka.

Varnostnih podatkov iz prospektivnih kliničnih študij o uporabi cepiva Boostrix ali Boostrix Polio v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti ni.

Podatki pasivnega spremljanja nosečnic, ki so bile v 3. ali 2. trimesečju izpostavljene cepivu Boostrix ali Boostrix Polio (cepivo dTpa-IPV), niso pokazali s cepivom povezanih neželenih učinkov na nosečnost ali na zdravje ploda/novorojenčka.

Tako kot pri drugih inaktiviranih cepivih tudi pri cepivu Boostrix ni pričakovati, da bi njegova uporaba v katerem koli trimesečju nosečnosti škodovala plodu.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, embrionalni / fetalni razvoj, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Učinek uporabe cepiva Boostrix med obdobjem dojenja ni ugotovljen. Ker cepivo Boostrix vsebuje toksoide ali inaktivirane antigene, ni pričakovati tveganja za dojenega otroka. Zdravnik mora skrbno oceniti koristi in tveganja uporabe cepiva Boostrix pri doječih ženskah.

Plodnost

Na voljo ni podatkov pri ljudeh iz prospektivnih kliničnih študij. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost žensk (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vpliv cepiva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji je malo verjeten.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Spodaj predstavljene varnostne značilnosti temeljijo na podatkih iz kliničnih preskušanj, v katerih je cepivo Boostrix prejelo 839 otrok (starih od 4 do 8 let) in 1931 odraslih, mladostnikov in otrok (starih od 10 do 76 let) (Preglednica 1).

Najpogostejši neželeni učinki v obeh skupinah po cepljenju s cepivom Boostrix so bile lokalne reakcije na mestu injiciranja (bolečina, rdečina in oteklina), o katerih so v vsakem preskušanju poročali pri 23,7 – 80,6 % oseb. Običajno so se pojavile v 48 urah po cepljenju. Vse so minile brez posledic.

Preglednica neželenih učinkov

Opisani neželeni učinki so navedeni v skladu z naslednjo pogostnostjo:

Zelo pogosti:	≥ 1/10
Pogosti:	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni:	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki:	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Zelo redki:	< 1/10.000

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

• Klinična preskušanja

Preglednica 1: Neželeni učinki poročani v kliničnih preskušanjih s cepivom Boostrix

<i>Organski sistem</i>	<i>Pogostnost</i>	<i>Neželeni učinki</i>	
		<i>Preiskovanci, stari od 4 do 8 let (n = 839)</i>	<i>Preiskovanci, stari od 10 do 76 let (n = 1931)</i>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	občasni	okužbe zgornjih dihal	okužbe zgornjih dihal, faringitis
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	občasni		limfadenopatija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	pogosti	anoreksija	
<i>Psihiatrične motnje</i>	zelo pogosti	razdražljivost	
<i>Bolezni živčevja</i>	zelo pogosti	zaspanost	glavobol
	pogosti	glavobol	omotica

	občasni	motnje pozornosti	sinkopa
Očesne bolezni	občasni	konjunktivitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni		kašelj
Bolezni prebavil	pogosti	driska, bruhanje, bolezni prebavil	navzea, bolezni prebavil
	občasni		driska, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	občasni	izpuščaj	hiperhidroza, pruritus, izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni		artralgija, mialgija, okorelost sklepov, mišično-skeletna okorelost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	reakcije na mestu injiciranja (kot je pordelost in/ali oteklost), bolečina na mestu injiciranja, utrujenost	reakcije na mestu injiciranja (kot je pordelost in/ali oteklost), občutek slabosti, utrujenost, bolečina na mestu injiciranja
	pogosti	pireksija (zvišana telesna temperatura $\geq 37,5$ °C, vključno z zvišano telesno temperaturo $> 39,0$ °C), obsežna oteklina injiciranega uda (včasih tudi sosednjega sklepa)	pireksija (zvišana telesna temperatura $\geq 37,5$ °C), reakcije na mestu injiciranja (kot sta zatrdlina na mestu injiciranja in sterilni absces na mestu injiciranja)
	občasni	druge reakcije na mestu injiciranja (kot je induracija), bolečina	pireksija (zvišana telesna temperatura $> 39,0$ °C), gripi podobna bolezen, bolečina

Reaktogenost po ponovnem odmerku

Podatki 146 preiskovancev kažejo, da se lahko lokalna reaktogenost (bolečina, pordelost, oteklost) po ponovitvah cepljenja v shemi 0, 1, 6 mesecev pri odraslih (> 40 let) nekoliko poveča.

Podatki kažejo, da bi lahko poživitevni odmerek povečal lokalno reaktogenost pri osebah, ki so dobile cepivo DTP v otroštvu.

• Spremljanje po pridobitvi dovoljenja za promet

Ker so bili ti dogodki opisani spontano, njihove pogostnosti ni mogoče zanesljivo oceniti.

Preglednica 2: Neželeni učinki poročani za cepivo Boostrix po pridobitvi dovoljenja za promet

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	neznana pogostnost	alergijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi in anafilaktoidnimi reakcijami

<i>Bolezni živčevja</i>	neznana pogostnost	hipotonično-hiporesponzivne epizode, konvulzije (z zvišano telesno temperaturo ali brez nje)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	neznana pogostnost	urtikarija, angioedem
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	neznana pogostnost	astenija

Po cepljenju s cepivi s tetanusnim toksoidom so zelo redko poročali o neželenih učinkih na centralno ali periferno živčevje, vključno z ascendentno paralizo ali celo respiratorno paralizo (npr. Guillain-Barréjev sindrom).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Med spremljanjem po pridobitvi dovoljenja za promet so bili opisani primeri prevelikega odmerjanja. Neželeni učinki po prevelikem odmerjanju (v primerih, ko so bili opisani) so bili podobni kot pri normalni uporabi cepiva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Bakterijska cepiva, cepiva proti oslovskemu kašlju, oznaka ATC: J07AJ52

Imunski odziv

Približno en mesec po obnovitvenem cepljenju s cepivom Boostrix so ugotovili naslednje deleže serološke zaščite/seropozitivnosti (Preglednica 3).

Preglednica 3: Imunski odziv pri otrocih, mladostnikih in odraslih

Antigen	Odziv ⁽¹⁾	Odrasli in mladostniki, starejši od 10 let ATP⁽²⁾ n=1694 (% cepljenih)	Otroci, starejši od 4 let ATP⁽²⁾ n=415 (% cepljenih)
Davica	≥ 0,1 i.e./ml	97,2%	99,8%
Tetanus	≥ 0,1 i.e./ml	99,0%	100,0%
Pertusis - toksoid oslovskega kašlja - filamentozni hemaglutinin - pertaktin	≥ 5 EL.e./ml	97,8% 99,9% 99,4%	99,0% 100,0% 99,8%

⁽¹⁾Odziv: pri tem je ob določenem času koncentracija protiteles proti davici in tetanusu ≥ 0,1 i.e./ml veljala za serološko zaščito in koncentracija protiteles proti oslovskemu kašlju ≥ 5 EL. e./ml za seropozitivnost.

⁽²⁾ATP: Po protokolu - vključuje vse primerne preiskovance, ki so prejeli en sam pozitivni odmerek cepiva Boostrix, za katere so bili ob določenem času na voljo podatki o imunogenosti za vsaj en antigen.

n: najmanjše število preiskovancev s podatki za vsak antigen

Primerjalna preskušanja so pokazala, da so pri mladostnikih in odraslih en mesec po cepljenju titri davičnih protiteles podobni, kot po cepljenju s Td cepivi za odrasle z isto vsebnostjo antigena kot v cepivu Boostrix, opaženi pa so bili manjši titri tetanusnih protiteles kot po cepljenju s Td cepivi za odrasle.

Kot druga Td cepiva za odrasle tudi cepivo Boostrix pri otrocih in mladostnikih povzroči višji titer obeh, anti-D in anti-T protiteles, kot pri odraslih.

Trajanje imunskega odziva

Tri do 3,5 leta, 5 do 6 let in 10 let po prvem cepljenju s cepivom Boostrix so pri preiskovancih, cepljenih po protokolu (*According to protocol*, ATP¹), ugotovili naslednje odstotke serozaščite/seropozitivnosti (Preglednica 4).

Preglednica 4: Trajanje imunskega odziva pri otrocih, mladostnikih in odraslih

Antigen	Odziv ⁽²⁾	Odrasli in mladostniki od 10. leta starosti naprej (% cepljenih)						Otroci, starejši od 4 let (% cepljenih)	
		3- do 3,5-letno trajanje		5-letno trajanje		10-letno trajanje		3- do 3,5- letno trajanje	5- do 6-letno trajanje
		Odrasli ⁽³⁾ (n = 309)	Mlado- stniki ⁽³⁾ (n = 261)	Odrasli ⁽³⁾ (n = 232)	Mlado- stniki ⁽³⁾ (n = 250)	Odrasli ⁽³⁾ (n = 158)	Mlado- stniki ⁽³⁾ (n = 74)	(n=118)	(n=68)
Davica	≥ 0,1 i.e./ml	71,2 %	91,6 %	84,1 %	86,8 %	64,6 %	82,4 %	97,5 %	94,2 %
	≥ 0,016 i.e./ml ⁽⁴⁾	97,4 %	100 %	94,4 %	99,2 %	89,9 %	98,6 %	100 %	Ni bilo določeno
Tetanus	≥ 0,1 i.e./ml	94,8 %	100 %	96,2 %	100 %	95,0 %	97,3 %	98,4 %	98,5 %
Pertusis									
Toksoid oslovskega kašlja	≥ 5 EL.e./ml	90,6 %	81,6 %	89,5 %	76,8 %	85,6 %	61,3 %	58,7 %	51,5 %
Filamentozni hemaglutinin Pertaktin		100 %	100 %	100 %	100 %	99,4 %	100 %	100 %	100 %
		94,8 %	99,2 %	95,0 %	98,1 %	95,0 %	96,0 %	99,2 %	100 %

⁽¹⁾ATP: Po protokolu - vključuje vse primerne preiskovance, ki so prejeli en sam pozitivni odmerek cepiva Boostrix, za katere so bili ob določenem času na voljo podatki o imunogenosti za vsaj en antigen.

⁽²⁾Odziv: Pri tem je ob določenem času koncentracija protiteles proti davici in tetanusu ≥ 0,1 i.e./ml veljala za serološko zaščito in koncentracija protiteles proti oslovskemu kašlju ≥ 5 EL. e./ml za seropozitivnost.

⁽³⁾Izraza "odrasel" in "mladostnik" pomenita starost, pri kateri so bili preiskovanci prvič cepljeni s cepivom Boostrix.

⁽⁴⁾Odstotek preiskovancev s koncentracijo protiteles, povezano z zaščito pred boleznijo (≥ 0,1 i.e./ml s preizkusom ELISA ali ≥ 0,016 i.e./ml pri testu nevtralizacije na Vero celicah *in vitro*).

n: najmanjše število preiskovancev s podatki za vsak antigen

Učinkovitost zaščite pred oslovskim kašljem

Pertusisni antigeni, ki jih vsebuje cepivo Boostrix, so sestavni del otroškega kombiniranega cepiva z acelularnimi komponentami proti oslovskemu kašlju (Infanrix), katerega učinkovitost po osnovnem cepljenju je bila dokazana s študijo učinkovitosti pri stiku v domačem okolju. Po cepljenju s cepivom Boostrix so titri protiteles na vse tri komponente pertusisa večji od titrov med preskušanjem učinkovitosti pri stiku v domačem okolju. Na osnovi te primerjave lahko sklepamo, da bo cepivo Boostrix zagotovilo zaščito pred oslovskim kašljem, vendar pa stopnja in trajanje zaščite po cepljenju nista znani.

Pasivna zaščita pred oslovskim kašljem pri dojenčkih (mlajših od 3 mesecev), rojenih materam, cepljenim med nosečnostjo

V randomizirani, navzkrižni, s placebom kontrolirani študiji so ob porodu v popkovnični krvi ugotovili večjo koncentracijo protiteles proti oslovskemu kašlju pri dojenčkih, rojenih materam, ki so v obdobju od 27. do 36. tedna nosečnosti prejele cepivo Boostrix (skupina dTpa, N = 291), kot pri

dojenčkah, rojenih materam, ki so prejele placebo (kontrolna skupina, N = 292). Geometrične sredine koncentracije protiteles proti antigenom oslovskega kašlja v popkovnični krvi so bile v skupini dTpa za antigen PT 46,9 i.e./ml, FHA 366,1 i.e./ml in PRN 301,8 i.e./ml, v kontrolni skupini pa (v istem zaporedju) 5,5 i.e./ml, 22,7 i.e./ml in 14,6 i.e./ml. To ustreza titrom protiteles, ki so v popkovnični krvi dojenčkov, rojenih cepljenim materam, 8-, 16- in 21-krat višji kot pri dojenčkah v kontrolni skupini. Ti titri protiteles lahko zagotovijo pasivno zaščito proti oslovskemu kašlju, kot so pokazale opazovalne študije učinkovitosti.

Imunogenost pri dojenčkah in malčkih mater, cepljenih med nosečnostjo

Imunogenost cepiva Infanrix hexa (davica, tetanus, oslovski kašelj, hepatitis B, inaktivirani poliovirus, konjugirano cepivo proti *Haemophilus influenzae* tipa b) pri dojenčkah in malčkih, rojenih zdravim materam, ki so bile od 27. do 36. tedna nosečnosti cepljene s cepivom Boostrix, so ocenili v dveh kliničnih študijah.

Cepivo Infanrix hexa so uporabili sočasno s 13-valentnim pnevmokoknim konjugiranim cepivom za osnovno cepljenje (n = 268) ter pri istih dojenčkah/malčkih v starosti od 11 do 18 mesecev (n = 229) kot obnovitveni odmerki.

Imunološki podatki po osnovnem cepljenju in obnovitvenem odmerku niso pokazali klinično pomembnih vplivov materinega cepljenja s cepivom Boostrix na odziv dojenčkov in malčkov na antigene davice, tetanusa, hepatitisa B, inaktiviranega poliovirusa, *Haemophilus influenzae* tipa b ali pnevmokokov.

Pri dojenčkah in malčkih mater, ki so bile med nosečnostjo cepljene s cepivom Boostrix, so opazili manjšo koncentracijo protiteles proti antigenom oslovskega kašlja po osnovnem cepljenju (PT, FHA in PRN) in po obnovitvenem odmerku (PT, FHA). Kratniki porasta koncentracije protiteles proti oslovskemu kašlju od stanja pred obnovitvenim odmerkom do tistega 1 mesec po obnovitvenem odmerku so bili v enakem razponu pri dojenčkah in malčkih mater, ki so prejele cepivo Boostrix, in mater, ki so prejele placebo; to kaže, da je priprava imunskega sistema učinkovita. Ker korelatov zaščite pred oslovskim kašljem ni, klinični pomen teh opažanj še ni povsem pojasnjen. Toda trenutni epidemiološki podatki o oslovskem kašlju po imunizaciji mater z dTpa ne kažejo, da bi bil ta imunski vpliv klinično pomemben.

Učinkovitost zaščite pred oslovskim kašljem pri dojenčkah, rojenih materam, ki so bile cepljenje med nosečnostjo

Učinkovitost cepiva Boostrix in cepiva Boostrix Polio so ocenili v treh opazovalnih študijah v Veliki Britaniji, Španiji in Avstraliji. Cepivo so uporabili v programu cepljenja nosečnic v tretjem trimesečju nosečnosti, da bi zaščitili dojenčke, mlajše od treh mesecev starosti, pred oslovskim kašljem.

Podrobnosti načrta posamezne študije in rezultati so navedeni v preglednici 5.

Preglednica 5: Učinkovitost cepiva pred oslovskim kašljem pri dojenčkah, mlajših od 3. mesecev starosti, rojenih materam, ki so bile v tretjem trimesečju nosečnosti cepljene s cepivom Boostrix ali cepivom Boostrix Polio.

Kraj študije	Cepivo	Načrt študije	Učinkovitost cepiva
Velika Britanija	Boostrix Polio	Retrospektivna, metoda presejanja	88% (95% IZ: 79; 93)
Španija	Boostrix	Prospektivna, ujemajoča primer- kontrola	90,9% (95% IZ: 56,6; 98,1)
Avstralija	Boostrix	Prospektivna, ujemajoča primer- kontrola	69% (95% IZ: 13; 89)

IZ: interval zaupanja

V primeru, da se cepljenje opravi znotraj dveh tednov pred porodom, je učinkovitost cepiva pri dojenčku lahko nižja, kot kažejo številke v tabeli.

Imunski odziv po ponovnem poživitvenem odmerku cepiva Boostrix

Ocenjena je bila imunogenost cepiva Boostrix, uporabljenega 10 let po prvem poživitvenem odmerku cepiv(a) proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (acelularno) z zmanjšano vsebnostjo antigenov. En mesec po cepljenju je bilo > 99 % preiskovancev serološko zaščiteneh pred davico in tetanusom ter seropozitivnih proti oslovskemu kašlju.

Imunski odziv oseb brez predhodnega cepljenja ali z neznano zgodovino cepljenja

Po uporabi enega odmerka cepiva Boostrix pri 83 mladostnikih, starih od 11 do 18 let, brez predhodnega cepljenja proti oslovskemu kašlju in brez cepljenja proti davici in tetanusu v zadnjih 5 letih, so bili vsi mladostniki serološko zaščiteneh pred tetanusom in davico. Seropozitivnost po enem odmerku je variirala med 87 % in 100 % za različne antigene oslovskega kašlja.

Po uporabi enega odmerka cepiva Boostrix pri 139 odraslih, starih ≥ 40 let, ki v zadnjih 20 letih niso dobili nobenega cepiva s sestavino proti davici ali tetanusu, je bilo 98,5 % odraslih seropozitivnih za vse tri antigene oslovskega kašlja, 81,5 % jih je bilo serološko zaščiteneh pred davico in 93,4 % pred tetanusom. Po uporabi dveh dodatnih odmerkov en in šest mesecev po prvem odmerku je bila seropozitivnost proti vsem trem antigenom oslovskega kašlja 100 %, proti davici 99,3 % in proti tetanusu 100 %.

Imunski odziv in varnostni profil pri osebah, ki se aktivno zdravijo zaradi obstruktivnih boleznih dihalnih poti

Varnost in imunogenost cepiva Boostrix sta bili ovrednoteni v študiji z opisno metaanalizo, ki je združevala podatke 222 preiskovancev, starih ≥ 18 let, cepljenih s cepivom Boostrix, ki se aktivno zdravijo zaradi obstruktivne bolezni dihalnih poti, kot sta astma ali kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB). En mesec po cepljenju s cepivom Boostrix sta bila imunska odziva proti antigenom davice in tetanusa v smislu seroprotektivnih stopenj ($\geq 0,1$ ie/ml) 89,0 % oziroma 97,2 %, proti oslovskemu kašlju v smislu obnovitvenih odzivov pa 78,3 %, 96,1 % oz. 92,2 % proti oslovskemu toksoidu [PT-pertussis toxid], filamentoznemu hemaglutininu [FHA] oziroma pertaktinu [PRN]. Ti rezultati so skladni z odzivi, pridobljenimi pri splošni odrasli populaciji, in s podobnim varnostnim profilom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vrednotenje farmakokinetičnih lastnosti za cepiva ni zahtevano.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Reprodukтивna toksikologija

Plodnost

Predklinični podatki pridobljeni s cepivom Boostrix na osnovi običajnih študij plodnosti samic pri podganah in zajcih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Nosečnost

Predklinični podatki pridobljeni s cepivom Boostrix na osnovi običajnih študij embriofetalnega razvoja pri podganah in zajcih, kot tudi poroda in postnatalne toksičnosti pri podganah (do konca obdobja laktacije) ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksikologija in/ali farmakologija pri živalih

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij varnosti in toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije

Za adjuvanse glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Stabilnostni podatki kažejo, da je cepivo Boostrix pri temperaturi do 37 °C stabilno 7 dni. Po koncu tega obdobja je treba cepivo Boostrix uporabiti ali zavreči. Ti podatki so namenjeni kot vodnik za zdravstvene delavce za primer, ko je odstopanje temperature le prehodno.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom (butilna guma) in gumijasto zaporko konice.

Zaporka konice in gumijasti batni zamašek napolnjene injekcijske brizge sta narejena iz sintetične gume.

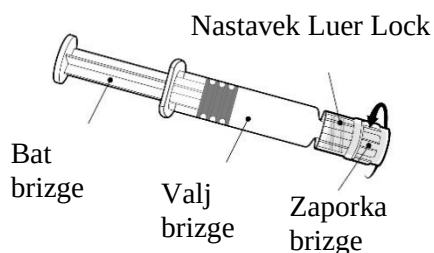
Pakiranja po 1 ali 10, z ali brez injekcijskih igel.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

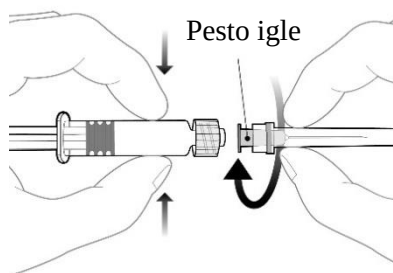
Pred uporabo morate cepivo segreti na sobno temperaturo in ga dobro pretresti, da nastane homogena motna bela suspenzija. Pred aplikacijo morate cepivo pregledati glede kakršnihkoli tujih delcev in/ali neobičajnega videza. Če opazite karkoli od navedenega, cepiva ne uporabite.

Navodila za napolnjeno injekcijsko brizgo



Brizgo držite za valj in ne za bat brizge.

Odvijte zaporko brizge tako, da jo zavrtite v nasprotni smeri urnega kazalca.



Iglo namestite na brizgo tako, da namestite pesto igle v nastavek Luer Lock in zavrtite v smeri urnega kazalca za četrtino obrata, dokler ne začutite, da se je zaskočila.

Ne potegnite bata brizge iz valja. Če se to zgodi, cepiva ne uporabite.

Odstranjevanje:

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

GlaxoSmithKline Biologicals SA, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/07/00299/001-002, 006-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 30.10.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 08.11.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.04.2023