

1. IME ZDRAVILA

Boostrix Polio suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju – acelularno in otroški paralizi - inaktivirano
(adsorbirano, z zmanjšano vsebnostjo antigenov)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

davični toksoid ¹	ne manj kot 2 internacionalni enoti (i.e.) (2,5 Lf)
tetanusni toksoid ¹	ne manj kot 20 internacionalnih enot (i.e.) (5 Lf)
antigeni <i>Bordetella pertussis</i>	
toksoid oslovskega kašlja ¹	8 mikrogramov
filamentozni hemaglutinin ¹	8 mikrogramov
pertaktin ¹	2,5 mikrograma
inaktivirani poliovirus	
tip 1 (sev Mahoney) ²	40 D-antigenskih enot
tip 2 (sev MEF-1) ²	8 D-antigenskih enot
tip 3 (sev Saukett) ²	32 D-antigenskih enot
¹ adsorbiran na hidratirani aluminijev hidroksid (Al(OH) ₃)	0,3 miligrama Al ³⁺
in aluminijev fosfat (AlPO ₄)	0,2 miligrama Al ³⁺
² namnožen v celicah VERO	

Cepivo lahko vsebuje sledi formaldehida, neomicina in polimiksina, ki se uporabljajo v postopku izdelave (glejte poglavje 4.3).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Cepivo vsebuje < 0,07 nanogramov para-aminobenzojske kisline na odmerek in 0,0298 mikrogramov fenilalanina na odmerek (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Cepivo Boostrix Polio je motna bela suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Cepivo Boostrix Polio 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 Polio mora temeljiti na uradnih priporočilih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je en 0,5 ml odmerek cepiva.

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

Cepivo Boostrix Polio vsebuje davične, tetanusne in pertusisne antigene z zmanjšano vsebnostjo v kombinaciji z antigeni poliomielitisa. Zato je treba cepivo Boostrix Polio uporabljati v skladu z uradnimi priporočili in/ali lokalno prakso.

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

Cepivo Boostrix Polio se lahko uporabi tudi v shemi cepljenja proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju in otroški paralizi 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 Polio 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, oslovskemu kašlju in otroški paralizi. V skladu z uradnimi priporočili je treba sočasno aplicirati tetanusni imunoglobulin.

Cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju in otroški paralizi je treba ponavljati v uradno priporočenih intervalih.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva Boostrix Polio nista bili ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 3 let.

Način uporabe

Cepivo Boostrix Polio je treba injicirati globoko intramuskularno, po možnosti v deltoidno mišico (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

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

Preobčutljivost po predhodnem cepljenju s cepivi proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju ali otroški paralizi.

Uporaba cepiva Boostrix Polio 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 cepivi proti davici in tetanusu in otroški paralizi.

Cepiva Boostrix Polio se ne sme uporabljati pri osebah s prehodno trombocitopenijo ali nevrološkim zapleti (za krče ali hipotonično-hiporesponzivne epizode, glejte poglavje 4.4) po predhodnem cepljenju proti davici in/ali tetanusu.

Kot pri cepljenju z drugimi cepivi je treba tudi cepljenje s cepivom Boostrix Polio 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) in opraviti klinični pregled.

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 (hipotonična-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 Polio ali odložitve cepljenja natančno pretehtati, tako kot velja za vsa cepiva.

Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se jih injicira, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in nadzora, ki morata biti v redkih primerih anafilaktične reakcije nemudoma na voljo.

Pri osebah s trombocitopenijo (glejte poglavje 4.3) ali z motnjami hemostaze je potrebna previdnost pri dajanju cepiva Boostrix Polio, 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 Polio se v nobenem primeru ne sme injicirati v žilo.

Vročinski 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 z znanim učinkom

Cepivo Boostrix Polio vsebuje para-aminobenzojsko kislino. Lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele) in izjemoma bronhospazem.

To zdravilo vsebuje 0,0298 mikrogramov fenilalanina v vsakem odmerku. Fenilalanin vam lahko škoduje, če imate fenilketonurijo, redko genetsko bolezen, pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

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 Polio se lahko uporabi sočasno z naslednjimi monovalentnimi ali kombiniranimi cepivi proti ošpicam, mumpsu, rdečkam, noricam (MMR/V) in s cepivom proti humanemu papiloma virusu (HPV) brez klinično pomembnih interferenc z odzivom protiteles proti katerikoli sestavini enega ali drugega cepiva (glejte poglavje 4.8).

Sočasne uporabe cepiva Boostrix Polio in drugih cepiv ali imunoglobulinov niso proučevali.

Verjetnost, da bi pri sočasni uporabi prišlo do oviranja imunskega odziva, je majhna.

Če je potrebno, se cepivo Boostrix Polio lahko uporablja sočasno z drugimi cepivi ali imunoglobulini v skladu s splošno sprejeto cepilno prakso in priporočili, vendar pa ga je treba injicirati na drugo mesto.

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 Polio 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 (dTPa sestavina cepiva Boostrix Polio) 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 Polio ali cepiva Boostrix v prvem in drugem trimesečju nosečnosti ni.

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

Tako kot pri drugih inaktiviranih cepivih tudi pri cepivu Boostrix Polio 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 Polio med obdobjem dojenja ni ugotovljen. Ker cepivo Boostrix Polio vsebuje toksoide ali inaktivirane antigene, ni pričakovati tveganja za dojenega otroka. Zdravnik mora skrbno oceniti koristi in tveganja uporabe cepiva Boostrix Polio 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

V Preglednici 1 predstavljene varnostne značilnosti temeljijo na podatkih iz kliničnih preskušanj, v katerih je cepivo Boostrix Polio prejelo 908 otrok (starih od 4 do 8 let) in 955 odraslih, mladostnikov in otrok (starih od 10 do 93 let).

Najpogostejši neželeni učinki v obeh skupinah po cepljenju s cepivom Boostrix Polio so bile lokalne reakcije na mestu injiciranja (bolečina, rdečina in oteklina), o katerih je poročalo 31,3 – 82,3 % vseh 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:	($\geq 1/10$)
Pogosti:	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Občasni:	($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Redki:	($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Zelo redki:	($< 1/10.000$)

- Klinična preskušanja**

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

<i>Organski sistem</i>	<i>Pogostnost</i>	<i>Neželeni učinki</i>	
		<i>Preiskovanci, stari od 4 do 8 let (n = 908)</i>	<i>Preiskovanci, stari od 10 do 93 let (n = 955)</i>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	občasni		oralni herpes
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	občasni	limfadenopatija	limfadenopatija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	pogosti	anoreksija	
	občasni		zmanjšan apetit

Psihiatrične motnje	pogosti	razdražljivost	
	občasni	motnje spanja, apatija	
Bolezni živčevja	zelo pogosti	zaspanost	glavobol
	pogosti	glavobol	
	občasni		parestezija, zaspanost, omotica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	suho grlo	astma
Bolezni prebavil	pogosti		bolezni prebavil (kot so bruhanje, abdominalna bolečina, navzea)
	občasni	driska, bruhanje, abdominalna bolečina, navzea	
Bolezni kože in podkožja	občasni		pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni		artralgija, mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	reakcije na mestu injiciranja (kot je rdečina in/ali oteklina), bolečina na mestu injiciranja	reakcije na mestu injiciranja (kot je rdečina in/ali oteklina), utrujenost, bolečina na mestu injiciranja
	pogosti	pireksija (zvišana telesna temperatura $\geq 37,5$ °C, vključno z zvišano telesno temperaturo > 39 °C), obsežna oteklina injiciranega uda (včasih tudi sosednjega sklepa), reakcije na mestu injiciranja (kot so krvavitev, pruritus in induracija)	pireksija (zvišana telesna temperatura $\geq 37,5$ °C), reakcije na mestu injiciranja (kot so hematoma, pruritus, induracija in neobčutljivost na toploto)
	občasni	utrujenost	obsežna oteklina injiciranega uda (včasih tudi sosednjega sklepa), pireksija (zvišana telesna temperatura $> 39,0$ °C), mrzlica, bolečina

Sočasna uporaba s cepivom proti MMR/V pri otrocih, starih od 3 do 6 let

V dveh kliničnih preskušanjih, ki sta vključevali 406 otrok, starih od 3 do 6 let, je bilo cepivo Boostrix Polio sočasno uporabljeno s cepivom proti MMR/V. Pogosto so poročali o okužbi zgornjih dihal in izpuščaju. V primerjavi s Preglednico 1 so o zvišani telesni temperaturi, razdražljivosti, utrujenosti, izgubi apetita, bolezni prebavil (vključno z drisko in bruhanjem) poročali pogostejše (zelo pogosto), medtem ko so se vsi drugi neželeni učinki pojavljali z enako ali manjšo pogostostjo.

Neželeni učinki, ki so bili dodatno poročani v kliničnih preskušanjih s cepivom Boostrix (dTpa komponenta cepiva Boostrix Polio) pri 839 otrocih (starih od 4 do 8 let) in 1931 odraslih, mladostnikih in otrocih (starih od 10 do 76 let), so navedeni v Preglednici 2:

Preglednica 2: Neželeni učinki, poročani v kliničnih preskušanjih s cepivom Boostrix

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki	
		Preiskovanci, stari od 4 do 8 let (n = 839)	Preiskovanci, stari od 10 do 76 let (n = 1931)
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni		okužbe zgornjih dihal, faringitis
Bolezni živčevja	občasni	motnje pozornosti	sinkopa
Očesne bolezni	občasni	konjunktivitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni		kašelj
Bolezni prebavil			
	občasni		driska
Bolezni kože in podkožja	občasni		hiperhidroza, izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni		okorelost sklepov, mišično-skeletna okorelost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti		občutek slabosti
	pogosti		reakcije na mestu injiciranja (kot sta zatrdlina na mestu injiciranja in sterilni absces na mestu injiciranja)
	občasni	bolečina	gripi podobna bolezen

Reaktogenost po ponovnem odmerku

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

Osebe, stare 15 let in več, ki v zadnjem času niso bile cepljene proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju in poliomieltisu, in so prejele odmerek cepiva Boostrix Polio ali drugega cepiva z zmanjšano vsebnostjo antigenov, ki mu je po 10. letih sledil dodatni odmerek cepiva Boostrix Polio, niso kazale povečane reaktogenosti po tem drugem odmerku v primerjavi s prvim.

• Spremljanje po pridobitvi dovoljenja za promet

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

Preglednica 3: Neželeni učinki cepiva Boostrix Polio poročani po pridobitvi dovoljenja za promet

<i>Organski sistem</i>	<i>Pogostnost</i>	<i>Neželeni učinki</i>
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	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 osrednje 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: Kombinacije bakterijskih in virusnih cepiv, oznaka ATC: J07CA02

Imunski odziv

Imunski odziv na cepivo Boostrix Polio so ocenili v kliničnih študijah, izvedenih pri različno starih osebah, z različno zgodovino cepljenja (glejte poglavje 4.8).

Naslednji imunski odzivi so bili opaženi v študijah en mesec po cepljenju s cepivom Boostrix Polio pri otrocih, mladostnikih in odraslih (Preglednica 4).

Preglednica 4: Imunski odziv pri otrocih, mladostnikih in odraslih

Antigen	Odziv	Otroci, stari od 3 do 8 let n = 1195 (% cepljenih)	Odrasli, mladostniki in otroci, starejši od 10 let n = 923 (% cepljenih)
Davica	$\geq 0,1$ i.e./ml	100 %	82,2 – 100 %
	$\geq 0,016$ i.e./ml ⁽¹⁾	NA	87,7 – 100 % ⁽²⁾
Tetanus	$\geq 0,1$ i.e./ml	99,9 – 100 %	99,6 – 100 %
Oslovski kašelj toksoid oslovskega kašlja filamentozni hemaglutinin pertaktin	odziv na poživitveni odmerek ⁽³⁾	84,6 – 90,6 % 90,1 – 98,8 % 94,2 – 96,6 %	79,8 – 94,0 % 90,7 – 97,2 % 90,0 – 96,7 %
Inaktivirani poliovirus tip 1 tip 2 tip 3	≥ 8 ED 50	98,8 – 100 % 99,2 – 100 % 99,4 – 100 %	99,6 – 100 % 99,6 – 100 % 99,1 – 100 %

n = število preiskovancev

⁽¹⁾ Odstotek oseb z zaščitnimi koncentracijami protiteles pred boleznijo ($\geq 0,1$ i.e./ml pri ELISA testu ali $\geq 0,016$ i.e./ml pri testu nevtralizacije na Vero celicah *in vitro*).

⁽²⁾ Ta test ni bil izveden v študiji HPV-042.

⁽³⁾ Odziv na poživitveni odmerek je definiran kot:

- za v začetku seronegativne osebe: koncentracija protiteles, ki je vsaj štirikratna presečne vrednosti (koncentracija po cepljenju ≥ 20 El.e/ml),
- za v začetku seropozitivne osebe, ki so imele koncentracijo pred poživitvenim cepljenjem ≥ 5 El.e/ml in < 20 El.e/ml: povečanje koncentracije protiteles za vsaj štirikratno vrednost koncentracije pred poživitvenim cepljenjem
- za v začetku seropozitivne osebe, ki so imele koncentracijo pred poživitvenim cepljenjem ≥ 20 El.e/ml: povečanje koncentracije protiteles za vsaj dvakratno vrednost koncentracije pred poživitvenim cepljenjem

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

Trajanje imunskega odziva

Naslednje vrednosti serozaščite/seropozitivnosti so bile opažene 5 let po cepljenju s cepivom Boostrix Polio pri otrocih in 10 let po cepljenju s cepivom Boostrix Polio pri mladostnikih in odraslih (preglednica 5).

Preglednica 5: Trajanje imunskega odziva pri otrocih, mladostnikih in odraslih

Antigen	Serozaščita/ seropozitivnost	Deleži pri katerih je bil dosežen kriterij 5 let po cepljenju otrok (starih 4-8 let) (n=344)	Deleži pri katerih je bil dosežen kriterij 10 let po cepljenju mladostnikov in odraslih (starih 15 let in več) (n=63)
		(% cepljenih)	(% cepljenih)
Davica	$\geq 0,1$ i.e./ml	89,4 %*	81,0 %**
Tetanus	$\geq 0,1$ i.e./ml	98,5 %	98,4 %
Oslovski kašelj	≥ 5 EL.e/ml		
Toksoid oslovskega kašlja		40,9 %	78,7 %
Filamentozni hemaglutinin		99,7 %	100 %
Pertaktin		97,1 %	88,7 %
Inaktivirani poliovirus	≥ 8 ED50		
tip 1		98,8 %	100 %
tip 2		99,7 %	100 %
tip 3		97,1 %	98,3 %

*98,2 % oseb z zaščitnimi koncentracijami protiteles pred boleznijo $\geq 0,016$ i.e. / ml pri nevtralizacijskem testu na Vero celicah *in vitro*.

**92,1 % oseb z zaščitnimi koncentracijami protiteles pred boleznijo $\geq 0,01$ i.e. / ml pri nevtralizacijskem testu na Vero celicah *in vitro*.

Imunski odziv po ponovnem pozitivnem odmerku

Ocenjena je bila imunogenost cepiva Boostrix Polio, uporabljenega 5 let po prvem pozitivnem odmerku cepiva Boostrix Polio pri 4 do 8 letih starosti. En mesec po cepljenju je bilo > 99 % preiskovancev seropozitivnih proti oslovskemu kašlju in serološko zaščitnih pred davico, tetanusom in vsem trem tipom poliovirusa.

Pri odraslih je cepljenje z enim odmerkom cepiva Boostrix Polio 10 let po prejšnjem odmerku izzvalo zaščitni imunski odziv pri > 96,8 % oseb (za davični antigen) in pri 100 % oseb (za tetanusni antigen in antigen poliomielitisa). Pozitivni odziv za antigene pertusisa je bil med 74,2 in 98,4 %.

Imunski odziv oseb brez predhodnega cepljenja ali z neznano zgodovino cepljenja

Po uporabi enega odmerka cepiva Boostrix (dTp-a-sestavina cepiva Boostrix Polio) 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 zaščitni 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 Polio pri 140 odraslih, starih ≥ 40 let (vključno s tistimi, ki še nikoli niso bili cepljeni ali pri katerih status cepljenja ni znan), ki v zadnjih 20 letih niso dobili nobenega cepiva s sestavino proti davici in tetanusu, je bilo več kot 96,4 % odraslih seropozitivnih za vse tri antigene oslovskega kašlja, 77,7 % jih je bilo serološko zaščitnih pred davico in 95,7 % pred tetanusom.

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-pertusis toxoid], filamentoznemu hemaglutininu [FHA] oziroma pertaktinu [PRN]. Ti rezultati so skladni z odzivi, pridobljenimi pri splošni odrasli populaciji, in s podobnim varnostnim profilom.

Učinkovitost zaščite pred oslovskim kašljem

Pertusisni antigeni, ki jih vsebuje cepivo Boostrix Polio, 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 gospodinjstvih. Po cepljenju s cepivom Boostrix Polio so titri protiteles na vse tri komponente pertusisa enaki ali večji od titrov med preskušanjem učinkovitosti pri stiku v gospodinjstvih. Na osnovi te primerjave lahko sklepamo, da bo cepivo Boostrix Polio 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 dojenčkih, 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 dojenčkih v kontrolni skupini. Ti titri protiteles lahko zagotovijo pasivno zaščito proti oslovskemu kašlju, kot so pokazale opazovalne študije učinkovitosti.

Imunogenost pri dojenčkih in malčkih mater, cepljenih med nosečnostjo

Imunogenost cepiva Infanrix hexa (davica, tetanus, oslovski kašelji, hepatitis B, inaktivirani poliovirus, konjugirano cepivo proti *Haemophilus influenzae* tipa b) pri dojenčkih 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 dojenčkih/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 dojenčkih 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 dojenčkih 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 dojenčkih, rojenih materam, ki so bile cepljene 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 6.

Preglednica 6: Učinkovitost cepiva pred oslovskim kašljem pri dojenčkih, 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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vrednotenje farmakokinetičnih lastnosti za cepiva ni zahtevano.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Reproduktivna toksikologija

Plodnost

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

Nosečnost

Predklinični podatki pridobljeni s cepivom Boostrix Polio 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

medij 199 (kot stabilizator; vsebuje aminokisline (vključno s fenilalaninom), mineralne soli (vključno z natrijem in kalijem), vitamine (vključno s para-aminobenzojsko kislino) in druge sestavine)
natrijev klorid
voda za injekcije

Za adjuvanse glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva Boostrix Polio ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Ko cepivo vzamete iz hladilnika, je pri temperaturi +21 °C stabilno 8 ur. Če cepivo med tem obdobjem ni bilo uporabljeno, ga zavržite. Te informacije so namenjene 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.

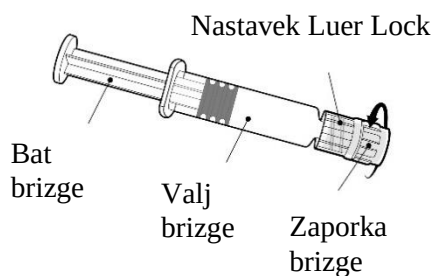
Velikosti pakiranja po 1 in 10, z ali brez igel.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

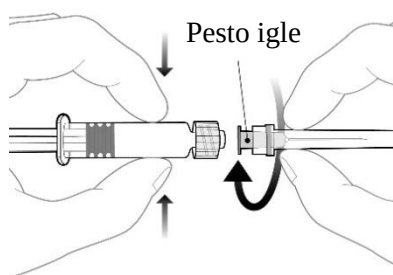
Pred cepljenjem mora biti cepivo na sobni temperaturi. Pred cepljenjem morate cepivo dobro pretresti, da nastane homogena motna bela suspenzija in ga pregledati glede kakršnihkoli tujih delcev in/ali neobičajnega videza. Če opazite karkoli od navedenega, cepiva ne uporabite.

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 zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/10/00651/001-004, H/10/00651/007-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12.08.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 08.11.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.04.2023