

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Boostrix – injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa.
Kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- (soluton, komponentti) rokote, (adsorboitu, matala antigeenipitoisuus)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml):

Difteriatoksoidi ¹	vähintään 2 kansainvälistä yksikköä (IU) (2,5 Lf)
Tetanustoksoidi ¹	vähintään 20 kansainvälistä yksikköä (IU) (5 Lf)
<i>Bordetella pertussis</i> antigeenit	
Pertussistoksoidi ¹	8 mikrogrammaa
Filamenttihemagglutiniini ¹	8 mikrogrammaa
Pertaktiini ¹	2,5 mikrogrammaa

¹ adsorboituna alumiinihydroksidiin (hydratoituun) (Al(OH)₃) 0,3 milligrammaa Al³⁺
ja alumiinifosfaattiin (AlPO₄) 0,2 milligrammaa Al³⁺

Rokote saattaa sisältää jäämiä formaldehydistä, jota käytetään valmistusprosessin aikana (ks. kohta 4.3).

Apuaineiden täydellinen luettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

Boostrix on samea, valkoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Boostrix on tarkoitettu tehosterokotukseen kurkkumätää (difteriaa), jäykkäkouristusta (tetanusta) ja hinkuyskää (pertussista) vastaan 4 vuoden iästä alkaen (katso kohta 4.2).

Boostrix on tarkoitettu myös lapsen passiiviseen suojaamiseen hinkuyskää vastaan varhaisessa imeväisiässä, kun äiti on rokotettu raskauden aikana (ks. kohdat 4.2, 4.6 ja 5.1).

Boostrixin annon tulee perustua virallisiin suosituksiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yhtä 0,5 ml:n rokoteannosta suositellaan.

Boostrix voidaan antaa 4 vuoden iästä alkaen.

Boostrix tulee antaa niiden virallisten suositusten ja/tai paikallisten käytäntöjen mukaisesti, jotka koskevat matala-annoksisen difteriatoksoidi-tetanustoksoidi-pertussisantigeeni-yhdistelmärokotteen antamista.

Boostrixia voidaan antaa raskaana oleville naisille raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana virallisten suositusten mukaan (ks. kohdat 4.1, 4.6 ja 5.1).

Boostrix voidaan antaa myös osana kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuyskärokotusohjelmaa nuorille ja aikuisille, joiden rokotushistoria on tuntematon tai jotka ovat puutteellisesti rokotettuja kurkkumätää, jäykkäkouristusta ja hinkuyskää vastaan. Aikuisilla saatuun tietoon perustuen kahta lisäannosta kurkkumätä- ja jäykkäkouristusrokotetta suositellaan rokotteen aikaansaaman kurkkumätä- ja jäykkäkouristusvasteen maksimoimiseksi. Lisäannokset annetaan yhden ja kuuden kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta (ks. kohta 5.1).

Boostrixia voi käyttää tetanukselle altistavan vamman hoidossa henkilöillä, jotka aikaisemmin ovat saaneet perusrokotussarjan tetanustoksoidirokotteella ja joilla difterian ja pertussiksen tehosteannos on indikoitu. Tetanus immunoglobuliinia tulee antaa samanaikaisesti virallisten suositusten mukaan.

Uusintarokotus difteriaa, tetanusta ja pertussista vastaan tulee antaa virallisten suositusten mukaisin väliajoin (yleensä 10 vuotta).

Lapset

Boostrixin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu alle 4-vuotiailla lapsilla.

Antotapa

Boostrix annetaan pistoksena syväälle lihakseen, mieluiten hartialihaksen alueelle (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai jollekin apuaineelle, jotka on lueteltu kohdassa 6.1 tai formaldehydille.

Yliherkkyys aikaisemman difteria-, tetanus- tai pertussisrokotukselle.

Boostrix on vasta-aiheinen henkilöillä, joilla on 7 vrk:n kuluessa edellisen pertussiskomponentin sisältävän rokotteen antamisesta ilmennyt tuntemattomasta syystä johtunut enkefalopatia. Tällaisissa tapauksissa pertussisrokotus tulee keskeyttää ja rokotuksia tulee jatkaa difteria- ja tetanusrokotteilla.

Boostrixia ei tule antaa henkilöille, joilla on ollut ohimenevää trombosytopeniaa tai neurologisia komplikaatioita (kouristukset tai hypotonis-hyporesponsiiviset episodit, ks. kohta 4.4) aiemman difteria- ja/tai tetanusrokotuksen jälkeen.

Boostrix-rokotteen antamista, kuten rokottamista yleensäkin, tulee lykätä, jos potilaalla on vaikea akuutti kuumetauti. Lievä infektio ei ole vasta-aihe.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaalta otetaan ennen rokottamista anamneesi (selvitetään etenkin aiemmat rokotukset ja mahdolliset haittatapahtumat).

Mikäli jonkin alla mainituista tapahtumista tiedetään olleen ajallisesti yhteydessä pertussiskomponentin sisältävään rokotukseen, tulee pertussisrokotteen antamista harkita tarkkaan.

- Kahden vuorokauden kuluessa rokotuksesta ilman muuta ilmeistä syytä esiintyvä $\geq 40,0$ °C:n

kuume.

- Tajunnanmenetyks tai sokinkaltainen tila (hypotonis-hyporesponsivinen episodi) 2 vuorokauden kuluessa rokotuksesta.
- Jatkuva, tyyntymätön itku ≥ 3 tunnin ajan 2 vuorokauden kuluessa rokotuksesta.
- Kouristuksia, joihin voi liittyä kuumetta, 3 päivän kuluessa rokotuksesta.

Joissakin tilanteissa, esim. kun pertussista on liikkeellä, mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset haitat.

Kuten millä tahansa rokotteella, lapsen rokottamista tai rokottamatta jättämistä on harkittava ja riski-hyötysuhde huolellisesti punnittava, jos rokotettavalla ilmaantuu vaikea neurologinen sairaus tai sen pahenemisvaihe.

Kuten yleensäkin kun rokotus annetaan pistoksena, potilasta on seurattava harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta rokotuksen jälkeen ja asianmukaisesta hoitovalmiudesta huolehdittava.

Boostrix on annettava varovasti, jos potilaalla on trombosytopenia (ks. myös 4.3) tai vuotohäiriö, koska lihaksensisäinen anto saattaa tällöin aiheuttaa verenvuotoa. Näissä tilanteissa rokote voidaan antaa ihon alle, mikäli tämä on paikallisten suositusten mukaista. Molempia antoreittejä käytettäessä pistoskohtaa painetaan napakasti (hieromatta) vähintään kaksi minuuttia.

Boostrixia ei saa missään tapauksessa antaa suoneen.

Aiempi tai suvussa esiintynyt kouristelutaipumus sekä suvussa ilmenneet difteria-tetanus-pertussis-(DTP) rokotuksen jälkeiset haittatapahtumat eivät ole vasta-aiheita.

HIV-infektiota ei pidetä vasta-aiheena. Odotettua immunologista vastetta ei ehkä saada rokotettaessa immunosuppressiopotilaita.

Erityisesti nuorilla saattaa rokotuksen jälkeen, tai jopa ennen, esiintyä pyörtymistä psykogeenisenä reaktiona neulanpistokselle. Toipumiseen voi liittyä useita neurologisia löydöksiä, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, tuntohäiriöitä ja toonis-kloonisia raajojen liikkeitä. Pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi on oltava asianmukaiset toimintavalmiudet.

Kaikilla rokotetuilla ei ehkä saavuteta suojaavaa immuunivastetta. Boostrix ei tässä suhteessa poikkea muista rokotteista.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Käyttö muiden rokotteiden tai immunoglobuliinien kanssa

Boostrix voidaan antaa samanaikaisesti ihmisen papilloomavirusrokotteiden kanssa. Kummankaan rokotteen komponenttien aikaansaamien vasta-aineiden välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä vuorovaikutuksia.

Boostrix voidaan antaa samanaikaisesti meningokokki seroryhmien A, C, W-135 ja Y (MenACWY) konjugaattirokotteiden kanssa. Kliinisten tutkimusten mukaan samanaikainen anto ei vaikuta

jäykkäkouristus-, kurkkumätä- ja meningokokkiantigeenien aikaansaamiin immuunivasteisiin 9-25 -vuotiailla. Hinkuyskäantigeenien kohdalla havaittiin matalampia geometrisia keskiarvopitoisuuksia (GMC), mutta tulokset eivät viittaa kliinisesti merkittävään vaikutukseen.

Boostrixia voidaan antaa samanaikaisesti inaktivoitujen kausi-influenssarokotteiden kanssa, jotka eivät sisällä adjuvanttia. Kun Boostrixia annettiin samanaikaisesti kolmivalenttisen inaktivoitujen influenssarokotteen kanssa 19 – 64 -vuotiaille henkilöille, kliiniset tiedot osoittivat, että immuunivasteet jäykkäkouristus-, kurkkumätä-, hinkuyskätoksiini- (PT) ja influenssa-antigeenejä vastaan säilyivät muuttumattomina. Matalampia geometrisia keskiarvopitoisuuksia (GMC) havaittiin filamenttihemagglutiniinin (FHA) ja pertaktiinin (PRN) antigeeneista; nämä tiedot eivät kuitenkaan viittaa kliinisesti merkittävään vaikutukseen. Ennalta määritetyssä eksploratiivisessa kohortissa ei havaittu eroja, kun rokotetta annettiin joko samanaikaisesti tai erikseen 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille henkilöille.

Boostrixia voidaan antaa samanaikaisesti herpes zoster -rokotteen kanssa, joka ei sisällä eläviä taudinaiheuttajia. Kliiniset tiedot 50-vuotiailta ja sitä vanhemmilta henkilöiltä osoittivat, että immuunivasteet jäykkäkouristus-, kurkkumätä-, PT-, FHA- ja herpes zoster -antigeenejä vastaan säilyivät muuttumattomina. Matalampia geometrisia keskiarvopitoisuuksia (GMC) havaittiin PRN-antigeenista; nämä tiedot eivät kuitenkaan viittaa kliinisesti merkittävään vaikutukseen.

Boostrixin samanaikaista antoa muiden rokotteen tai immunoglobuliinien kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen anto muiden inaktivoitujen rokotteen tai immunoglobuliinien kanssa ei todennäköisesti vaikuta kliinisesti merkittävästi immuunivasteeseen.

Jos Boostrixin anto samanaikaisesti muiden rokotteen tai immunoglobuliinien kanssa katsotaan välttämättömäksi, valmisteet tulee antaa eri injektiokohtiin yleisesti hyväksytyjen käytäntöjen ja suositusten mukaan.

Käyttö immunosuppressiivisten hoitojen kanssa

Immunosuppressiivista hoitoa saavilla riittävää vastetta ei ehkä saavuteta, kuten ei muidenkaan rokotusten yhteydessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Boostrixia voidaan käyttää raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana virallisten suositusten mukaan.

Katso kohdasta 5.1 tietoa liittyen hinkuyskän ehkäisyyn imeväisillä, joiden äidit on rokotettu raskauden aikana.

Satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (342 raskauden lopputulosta) ja prospektiivisessä havainnoivassa tutkimuksessa (793 raskauden lopputulosta) Boostrixia annettiin raskaana oleville naisille raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Näissä tutkimuksissa saadun turvallisuustiedon perusteella ei ole havaittu rokotteeseen liittyviä, raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Prospektiivisista kliinisistä tutkimuksista ei ole turvallisuustietoja Boostrixin eikä Boostrix Polion käytöstä raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana.

Raskauden viimeisen tai toisen kolmanneksen aikana Boostrix- tai Boostrix Polio -rokotuksen saaneilla naisilla tehdyssä passiivisessa seurannassa kertyneen tiedon perusteella ei ole havaittu rokotteeseen liittyviä, raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Kuten muidenkaan inaktivoitujen rokotteen Boostrix-rokotuksen ei odoteta vaikuttavan haitallisesti

sikiöön raskauden minkään kolmanneksen aikana.

Eläintutkimukset eivät ole osoittaneet suoria tai epäsuoria vahingollisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Boostrixin vaikutuksia imetyksen aikana ei ole arvioitu. Imeväiseen ei odoteta kohdistuvan riskiä, sillä Boostrix sisältää toksoideja tai inaktivoituja antigeeneja. Terveystieteiden henkilökunnan on huolellisesti punnittava hyötyjä haittoja vastaan annettaessa Boostrixia imettäville äideille.

Hedelmällisyys

Prospektiivisista kliinisistä tutkimuksista ei ole tietoja ihmisellä. Eläintutkimukset eivät viittaa suoriin tai epäsuoriin haitallisiin vaikutuksiin naaraiden hedelmällisyydessä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rokotteen ei pitäisi vaikuttaa ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutuksista

Alla esitetty turvallisuustieto perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin, joissa Boostrixia annettiin 839 lapselle (4–8-vuotiaat) ja 1931 aikuiselle, nuorelle ja lapselle (10–76-vuotiaat) (Taulukko 1).

Yleisimmät tapahtumat Boostrix-rokotuksen jälkeen olivat kummassakin ryhmässä injektiokohdan paikallisreaktiot (kipu, punoitus ja turvotus). Näitä raportoitiin molemmissa tutkimuksissa 23,7–80,6 %:lla. Yleensä oireet ilmaantuivat 48 tunnin sisällä rokotuksesta. Kaikki oireet menivät ohi ilman seuraamuksia.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on esitetty seuraavien frekvenssien mukaan:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100$ ja $< 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1000$ ja $< 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10000$ ja $< 1/1000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10000$

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

- **Kliiniset lääketutkimukset**

Taulukko 1: Boostrix-rokotteen kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Esiintymistiheys</i>	<i>Haittavaikutukset</i>	
		<i>4 – 8 vuotiaat lapset (N=839)</i>	<i>10 - 76 vuotiaat tutkimushenkilöt (N = 1931)</i>

Infektiot	Melko harvinaiset	ylähengitystieinfektiot	ylähengitystieinfektiot, nielutulehdus
Veri ja imukudos	Melko harvinaiset		lymfadenopatia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	ruokahaluttomuus	
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleiset	ärtyneisyys	
Hermosto	Hyvin yleiset	uneliaisuus	päänsärky
	Yleiset	päänsärky	huimaus
	Melko harvinaiset	huomiokyvyn häiriöt	pyörtyminen
Silmät	Melko harvinaiset	konjunktiviitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinaiset		yskä
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	ripuli, oksentelu, GI-kanavan häiriöt	pahoinvointi, GI-kanavan häiriöt
	Melko harvinaiset		ripuli, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinaiset	ihottuma	voimakas hikoilu, kutina, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset		nivelkipu, lihaskipu, niveljäykkyys, lihaksiin ja luustoon liittyvä jäykkyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	injektiokohdan reaktiot (kuten punoitus ja/tai turvotus), injektiokohdan kipu, väsymys	Injektiokohdan reaktiot (kuten punoitus ja/tai turvotus), huonovointisuus, väsymys, injektiokohdan kipu
	Yleiset	kuume $\geq 37,5$ °C mukaan lukien kuume $> 39,0$ °C, pistetyn raajan laajalle levinnyt turpoaminen (joka joskus on ulottunut läheiseen niveleen)	kuume ($\geq 37,5$ °C), injektiokohdan reaktiot (kuten injektiokohdan kovettuma ja steriili märkäpesäke)
	Melko harvinaiset	Muut injektiokohdan reaktiot (kuten kovettuma), kipu	kuume ($> 39,0$ °C), influenssankaltainen sairaus, kipu

Reaktogeenisuus toistuvan annon jälkeen

146 henkilöltä saadut tiedot viittaavat siihen, että paikallisessa reaktogeenisuudessa (kipu, punoitus, turvotus) saattaa esiintyä pientä nousua, kun rokote annetaan uudelleen 0, 1 ja 6 kuukauden rokotosohjelmalla aikuisille (> 40 -vuotiaille).

Tiedot viittaavat siihen, että Boostrixin tehosteannos saattaa lisätä paikallista reaktogeenisuutta

henkilöillä, jotka ovat saaneet DTP-rokotteen lapsuusiässä.

- **Markkinoille tulon jälkeinen seuranta**

Frekvenssiä ei ole mahdollista arvioida luotettavasti, koska tapahtumat raportoitiin spontaanisti.

Taulukko 2: Boostrix-rokotteen markkinoilletulon jälkeisen seurannan aikana raportoidut haittavaikutukset

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Esiintymistiheys</i>	<i>Haittavaikutukset</i>
<i>Immuunijärjestelmä</i>	ei tiedossa	Allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot.
<i>Hermosto</i>	ei tiedossa	Hypotonis-hyporesponsiivinen episodi, kouristukset (joihin voi liittyä kuumetta)
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	ei tiedossa	Urtikaria, angioedeema
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	ei tiedossa	Voimattomuus

Tetanustoksoidi-rokotteen annon jälkeen on erittäin harvoin raportoitu keskus- ja ääreishermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, nouseva paralyysi tai jopa respiratorinen paralyysi (esim. Guillain-Barrén oireyhtymä) mukaan lukien.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yliannostustapauksia. Raportoidut haittavaikutukset olivat yliannostuksen jälkeen samanlaiset kuin normaaliannostuksessa.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bakteerirokotteet yhdistelmävalmisteina, ATC-koodi J07AJ52

Immuunivaste

Seuraavat suojaavat serokonversionsopeudet havaittiin noin yhden kuukauden kuluttua Boostrix-tehosteannoksen jälkeen (Taulukko 3):

Taulukko 3: Immuunivaste lapsilla, nuorilla ja aikuisilla

Antigeeni	Vaste⁽¹⁾	Aikuiset ja nuoret 10 vuoden iästä lähtien ATP⁽²⁾ N=1694 (% rokotetuista)	Lapset 4 vuoden iästä lähtien ATP⁽²⁾ N=415 (% rokotetuista)
Difteria	≥ 0,1 IU/ml	97,2 %	99,8 %
Tetanus	≥ 0,1 IU/ml	99,0 %	100 %
Pertussis			
Pertussistoksoidi	≥ 5 EL.U/ml	97,8 %	99,0 %
Filamenttihemagglutiniini		99,9 %	100,0 %
Pertaktiini		99,4 %	99,8 %

(1) Vaste: Tiettynä ajankohtana suojaavaksi vasta-ainetasoiksi katsottiin difteria- ja tetanusvasta-aineiden pitoisuudet ≥ 0,1 IU/ml, seroposiiviksi katsottiin pertussis-vasta-aineiden pitoisuudet ≥ 5 EL.U/ml

(2) ATP: Tutkimussuunnitelman mukaan – pitää sisällään kaikki ne loppuanalyysiin soveltuvat henkilöt, jotka olivat saaneet Boostrix-tehosteannoksen kerta-annoksena ja joilta oli saatavissa immunogeenisuustietoja ainakin yhden antigeenin osalta tietynä ajankohtana.

(N) Minimimäärä henkilöitä, joista oli saatavissa tietoja jokaisesta antigeenistä.

Nuorilla ja aikuisilla vertailututkimukset ovat osoittaneet, että kuukauden kuluttua rokotuksesta difterian vasta-ainetitterit ovat samanlaisia kuin annettaessa aikuistyyppin Td-rokotetta, joka sisältää samoja antigeenejä kuin Boostrix; tetanuksen vasta-ainetitterit olivat pienempiä kuin aikuistyyppin Td-rokotteiden yhteydessä.

Kuten muutkin aikuistyyppin Td-rokotteet, Boostrix saa lapsilla ja nuorilla aikaan korkeammat anti-D- ja anti-T-vasta-ainetitterit kuin aikuisilla.

Immuunivasteen säilyminen

Seuraavat suojaavat vasta-ainetasot/seroposiivisuudet on havaittu 3–3,5 ja 5-6 ja 10 vuoden kuluttua ensimmäisestä Boostrix-rokotuksesta henkilöillä, jotka rokotettiin tutkimussuunnitelman mukaan (ATP¹) (Taulukko 4).

Taulukko 4: Immuunivasteen säilyminen lapsilla, nuorilla ja aikuisilla

Antigeeni	Vaste ⁽²⁾	Aikuiset ja yli 10-vuotiaat nuoret (% rokote tuista)					
		Vasta-aineiden säilyminen 3–3.5 vuotta		Vasta-aineiden säilyminen 5 vuotta		Vasta-aineiden säilyminen 10 vuotta	
		Aikuiset ⁽³⁾ (N=309)	Nuoret ⁽³⁾ (N=261)	Aikuiset ⁽³⁾ (N=232)	Nuoret ⁽³⁾ (N=250)	Aikuiset ⁽³⁾ (N=158)	Nuoret ⁽³⁾ (N=74)
Difteria	≥ 0.1 IU/ml	71,2 %	91,6 %	84,1 %	86,8 %	64,6 %	82,4 %
	≥ 0.016 IU/ml ⁽⁴⁾	97,4 %	100 %	94,4 %	99,2 %	89,9 %	98,6 %
Tetanus	≥ 0.1 IU/ml	94,8 %	100 %	96,2 %	100 %	95,0 %	97,3 %
Pertussis Pertussis- toksoidi		90,6 %	81,6 %	89,5 %	76,8 %	85,6 %	61,3 %
Filamentti- hemagglu- tiniini	≥ 5 EL.U/ml	100 % 94,8 %	100 %	100 %	100 %	99,4 %	100 %
Pertaktiini			99,2 %	95,0 %	98,1 %	95,0 %	96,0 %

⁽¹⁾ATP: Tutkimussuunnitelman mukaan – pitää sisällään kaikki soveltuvat henkilöt, jotka olivat saaneet yhden Boostrix-tehosteannoksen ja joiden immunogeenisuustiedot olivat saatavilla ainakin yhden antigeenin osalta tietyssä ajankohtana.

⁽²⁾Vaste: Tiettyä ajankohtana suojaavaksi vasta-ainetasoiksi katsottiin difteria- ja tetanusvasta-aineiden pitoisuudet ≥ 0,1 IU/ml, seroposiivisiksi katsottiin pertussis-vasta-aineiden pitoisuudet ≥ 5 EL.U/ml

⁽³⁾Käsitteet ”aikuisen” ja ”nuori” viittaavat ikään, jolloin henkilöt saivat ensimmäisen Boostrix-annoksen.

⁽⁴⁾Niiden henkilöiden prosentuaalinen osuus, joilla vasta-aineiden pitoisuudet liittyivät suojaan tautia vastaan (≥ 0,1 IU/ml ELISA-menetelmällä tai ≥ 0,016 IU/ml in vitro Vero-solujen neutralisaatiomenetelmällä)

N= Minimimäärä henkilöitä, joista oli saatavilla tiedot jokaiselle antigeenille.

Seuraavat suojaavat vasta-ainetasot/seroposiivisuudet on havaittu 3–3,5 ja 5-6 vuoden kuluttua ensimmäisestä Boostrix-rokotuksesta henkilöillä, jotka rokotettiin tutkimussuunnitelman mukaan (ATP¹):

Antigeeni	Vaste ⁽²⁾	Yli 4-vuotiaat lapset (% rokoteista)	
		Vasta-aineiden säilyminen 3–3.5 vuotta	Vasta-aineiden säilyminen 5–6 vuotta
		(N=118)	(N=68)
Difteria	≥ 0.1 IU/ml	97,5 %	94,2 %
	≥ 0.016 IU/ml ⁽³⁾	100 %	Määrittämätön
Tetanus	≥ 0.1 IU/ml	98,4 %	98,5 %
Pertussis			
Pertussis toksoidi		58,7 %	51,5 %
Filamentti-hemagglutiniini	≥ 5 EL.U/ml	100 %	100 %
Pertaktiini		99,2 %	100 %

⁽¹⁾ATP: Tutkimussuunnitelman mukaan – pitää sisällään kaikki soveltuvat henkilöt, jotka olivat saaneet yhden Boostrix-tehosteannoksen ja joiden immunogeenisuustiedot olivat saatavilla ainakin yhden antigeenin osalta tietynä ajankohtana.

⁽²⁾Vaste: Tietynä ajankohtana suojaavaksi vasta-ainetasoiksi katsottiin difteria- ja tetanusvasta-aineiden pitoisuudet ≥ 0,1 IU/ml, seroposiitiviksi katsottiin pertussisvasta-aineiden pitoisuudet ≥ 5 EL.U/ml

⁽³⁾Niiden henkilöiden prosentuaalinen osuus, joilla vasta-aineiden pitoisuudet liittyivät suojaan tautia vastaan (≥ 0,1 IU/ml ELISA-menetelmällä tai ≥ 0,016 IU/ml in vitro Vero-solujen neutralisaatiomenetelmällä)

N= Minimimäärä henkilöitä, joista oli saatavilla tiedot jokaiselle antigeenille.

Suoja hinkuuskää vastaan

Boostrixin sisältämät pertussisantigeenit sisältyvät lasten soluttomaan pertussisyhdistelmärokotteeseen (Infanrix), jonka osalta peruserokotuksen tehokkuus on osoitettu samassa taloudessa elävien kesken tehdyssä tehokkuustutkimuksessa. Kaikkien kolmen pertussiskomponentin vasta-ainetiterit ovat Boostrix-rokotuksen jälkeen suuremmat kuin samassa perheessä asuvilla tehdyssä tehokkuustutkimuksessa havaitut. Näiden vertailujen perusteella Boostrix voi suojata pertussista vastaan, mutta tämän rokotteen antaman suojan aste ja kesto ovat määrittämättä.

Passiivinen suoja hinkuuskää vastaan imeväisillä (alle 3 kuukauden ikäisillä), joiden äidit on rokotettu raskauden aikana

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa osoitettiin, että napanuoraveren hinkuuskävasta-ainepitoisuudet olivat suuremmat Boostrix-rokotteen (dTpa-ryhmä; N=291) saaneiden äitien lapsilla kuin lumevalmistetta (kontrolliryhmä; N = 292) saaneiden äitien lapsilla, kun rokotukset annettiin raskausviikolla 27-36. Napanuoraveren hinkuuskän PT-, FHA- ja PRN-antigeneja torjuvien vasta-aineiden pitoisuuksien geometriset keskiarvot olivat dTpa-ryhmässä 46,9, 366,1 ja 301,8 IU/ml ja 5,5, 22,7 ja 14,6 IU/ml kontrolliryhmässä. Tämä vastaa vasta-ainetitereita, jotka ovat 8, 16 ja 21 kertaa suuremmat rokotettujen äitien vauvojen napanuoraveressä kuin kontrolliryhmässä. Havainnoivissa vaikuttavuustutkimuksissa on todettu, että nämä vasta-ainetiterit voivat antaa passiivisen suojan hinkuuskää vastaan.

Immunogeenisuus imeväisillä ja taaperoilla, joiden äidit on rokotettu raskauden aikana

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin Infanrix hexan (kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuuskä-, hepatiitti B, inaktivoitu poliomyeliitti ja tyypin B *Haemophilus influenzae* konjugaattirokote) immunogeenisuutta imeväisillä ja taaperoilla, jotka ovat syntyneet terveille äideille, jotka oli rokotettu Boostrixilla raskausviikkoina 27-36.

Infanrix hexaa annettiin yhdessä 13-valenttisen pneumokokkikonjugaattirokotteen kanssa imeväisille peruserokotuksena (n=268); ja samalle imeväiselle/taaperolle 11-18 kuukauden iässä tehosterokotuksena (n=229).

Peruserokotuksen ja tehosterokotuksen jälkeen tutkimusten immunologiset tiedot eivät osoittaneet, että äidin Boostrix-rokotus vaikuttaisi kliinisesti merkittävästi imeväisen/taaperon vasteeseen kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hepatiitti B-, tyypin B *Haemophilus influenzae*- tai pneumokokkiantigeneja vastaan tai inaktivoitua poliovirusta vastaan.

Imeväisillä ja taaperoilla, joiden äidit ovat saivat Boostrix-rokotuksen raskauden aikana, havaittiin alhaisemmat vasta-ainekonsentraatiot hinkuuskän antigeneja vastaan peruserokotuksen (PT, FHA ja PRN) ja tehosterokotuksen (PT, FHA) jälkeen. Hinkuuskävasta-ainepitoisuuksien nousun kertaluokka tehosterokotusta edeltävältä tasolta kuukausi tehosterokotuksen jälkeen mitattuun tasoon oli samaa luokkaa raskauden aikana Boostrix-rokotuksen tai plaseboa saaneiden äitien imeväisillä ja taaperoilla, mikä osoittaa immuunijärjestelmän tehokkaan vahvistumisen. Havainnon korrelaatiosta hinkuuskältä suojautumisen kanssa ei ole tietoa, joten havaintojen kliinistä merkitystä ei täysin tunneta. Tämänhetkiset, raskaudenaikaisen dTpa-immunisaation aloittamisen jälkeiset hinkuuskää koskevat epidemiologiset tiedot eivät kuitenkaan viittaa siihen, että tällä immunologisella interferenssillä olisi kliinistä merkitystä.

Suoja hinkuuskää vastaan imeväisillä, joiden äidit on rokotettu raskauden aikana

Boostrix tai Boostrix Polio rokotteen tehokkuus arvioitiin kolmessa havainnointitutkimuksessa Isossa-Britanniassa, Espanjassa ja Australiassa. Rokote annettiin osana raskausajan rokoteohjelmaa raskauden viimeisellä kolmanneksella, tarkoituksena suojata alle 3 kuukauden ikäiset imeväiset hinkuuskää vastaan.

Tutkimuksien yksityiskohtaiset tiedot ja tulokset on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Tehokkuus hinkuuskää vastaan alle 3 kuukauden ikäisillä imeväisillä, joiden äidit ovat saaneet Boostrix/Boostrix Polio rokotteen raskauden viimeisellä kolmanneksella.

Tutkimuspaikka	Rokote	Tutkimusmenetelmä	Rokotteen tehokkuus
Iso-Britannia	Boostrix Polio	Retrospektiivinen, seulontamenetelmä	88 % (95 % CI: 79; 93)
Espanja	Boostrix	Prospektiivinen, tapaus- verrokkitutkimus	90,9 % (95 % CI: 56,6; 98,1)
Australia	Boostrix	Prospektiivinen, tapaus- verrokkitutkimus	69 % (95 % CI: 13; 89)

CI: luottamusväli

Jos raskaana oleva äiti rokotetaan kahden viikon sisällä ennen lapsen syntymää, rokotteen tehokkuus syntyvällä lapsella saattaa olla matalampi kuin taulukossa on ilmoitettu.

Immuunivaste Boostrix uusintarokotuksen jälkeen

Boostrixin immunogeenisuutta on arvioitu henkilöillä, joille Boostrix annettiin 10 vuoden kuluttua aikaisemmasta matala-annoksisesta difteria, tetanus ja pertussis (soluton)-rokotteen tehosteannoksesta. Yhden kuukauden kuluttua rokotuksesta > 99 % henkilöistä oli seropositiivisia pertussista vastaan. Suojaavat vasta-ainetasot mitattiin difterialle ja tetanukselle.

Immuunivaste henkilöillä, joilla aikaisemmat rokotukset puuttuvat tai joiden aikaisemmat rokotukset eivät ole tiedossa

Yhden Boostrix-annoksen antaminen 83 nuorelle, jotka olivat 11–18-vuotiaita ja jotka eivät

aikaisemmin olleet saaneet mitään rokotusta hinkuyskää vastaan ja jotka eivät olleet saaneet kurkkumätä- ja jäykkäkouristusrokotusta viimeisen 5 vuoden aikana, sai aikaan suojaavat vasta-ainetasot (seroprotektio) kurkkumätää ja jäykkäkouristusta vastaan kaikilla rokotetuilla. Yhden annoksen jälkeen seropositiivisuusaste eri pertussisantigeeneille vaihteli 87 %:n ja 100 %:n välillä.

Yksi Boostrix-annos annettuna 139 aikuiselle sai aikaan seropositiivisuuden kaikille pertussisantigeeneille 98,5 %:lla koehenkilöistä ja suojaavan vasta-ainetason kurkkumädälle 81,5 %:lla ja jäykkäkouristukselle 93,4 %:lla. Koehenkilöt olivat ≥ 40 -vuotiaita ja he eivät olleet saaneet mitään rokotusta kurkkumätää eikä jäykkäkouristusta vastaan viimeisten 20 vuoden aikana. Kahden lisäannoksen jälkeen (0, 1 ja 6 kuukauden rokotusohjelmalla) seropositiivisuudet olivat 100 %:lla kaikille kolmelle pertussisantigeenille ja suojaavat vasta-ainetasot olivat kurkkumädälle 99,3 %:lla ja jäykkäkouristukselle 100 %:lla.

5.2 Farmakokineetiikka

Rokotteilta ei vaadita farmakokineettisten ominaisuuksien arviointia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisuus

Hedelmällisyys

Ei-kliiniset tiedot Boostrixilla eivät tuoneet ilmi mitään erityistä riskiä ihmisille. Päätelmät perustuvat tavanomaisiin naaraan hedelmällisyystutkimuksiin rotilla ja kaniineilla.

Raskaus

Ei-kliiniset tiedot Boostrixilla eivät tuoneet ilmi mitään erityistä riskiä ihmiselle. Päätelmät perustuvat tavanomaisiin alkio-sikiö-kehitysvaiheen tutkimuksiin rotilla ja kaneilla sekä synnytykseen ja postnataalivaiheen kohdistuviin toksisuustutkimuksiin rotilla (imetyksen loppuun asti).

Eläintoksisuus ja/tai farmakologia

Prekliinisten tietojen mukaan ihmiseen ei kohdistu erityisiä haittavaikutuksia tavanomaisten turvallisuutta ja toksisuutta koskevien tutkimusten perusteella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantit, ks. kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C)

Säilyvyystutkimukset osoittavat, että Boostrix säilyy 7 päivän ajan korkeintaan 37 °C lämpötilassa. Tämän ajanjakson päättyessä Boostrix on käytettävä tai hävitettävä. Nämä tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisten avuksi tilanteessa, jossa säilytyslämpötiloista poiketaan tilapäisesti.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

0,5 ml, injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa kumitulppa.

Pakkauskoot: 1 tai 10 neuloilla tai ilman neuloja.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ennen käyttöä rokotteen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ja rokotetta on ravistettava hyvin, jotta saadaan homogeeninen, sameanvalkoinen suspensio. Ennen rokottamista rokote on tarkastettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja/tai fysikaalisten muutosten varalta ennen antamista. Jos jompikumpi havaitaan, rokotetta ei saa antaa.

Käyttämättä jäänyt lääkevalmiste tai jäte hävitetään paikallisten vaatimusten mukaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

1330 Rixensart, Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15775

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.03.2001/11.06.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.5.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Boostrix injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Vaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta (acellulärt, komponent), adsorberat, med reducerat antigeninnehåll

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dos (0,5 ml) innehåller:

Difteritoxid ¹	minst 2 internationella enheter (IE) (2,5 Lf)
Tetanustoxid ¹	minst 20 internationella enheter (IE) (5 Lf)

Bordetella pertussis-antigener

Pertussistoxid ¹	8 mikrogram
Filamentöst hemagglutinin ¹	8 mikrogram
Pertaktin ¹	2,5 mikrogram

¹ adsorberat på hydratiserad aluminiumhydroxid (Al(OH) ₃) och aluminiumfosfat (AlPO ₄)	0,3 milligram Al ³⁺ 0,2 milligram Al ³⁺
--	--

Vaccinet kan innehålla spår av formaldehyd som används under tillverkningsprocessen (se avsnitt 4.3).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

Boostrix är en grumlig, vit suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Boostrix är indicerat som boostervaccination mot difteri, stelkramp (tetanus) och kikhosta (pertussis) av individer från 4 års ålder och uppåt (se avsnitt 4.2).

Boostrix är också indicerat som passivt skydd mot kikhosta i tidig spädbarnsålder när modern har vaccinerats under graviditet (se avsnitt 4.2, 4.6 och 5.1).

Administrering av Boostrix ska ske enligt officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En dos om 0,5 ml av vaccinet rekommenderas.

Boostrix kan ges från och med 4 års ålder.

Administrering av Boostrix ska ske enligt officiella rekommendationer och/eller enligt lokal praxis för kombinationsvaccin som innehåller reducerad dos av difteritoxid-, tetanustoxid- och pertussisantigen.

Boostrix kan ges under graviditetens andra eller tredje trimester enligt officiella rekommendationer (se avsnitt 4.1, 4.6 och 5.1).

Boostrix kan även ges som en del av en vaccinationsserie mot difteri, stelkramp och kikhosta till ungdomar och vuxna med okänd vaccinationsstatus eller ofullständig vaccination mot difteri, stelkramp och kikhosta. Baserat på data hos vuxna rekommenderas ytterligare två doser av ett difteri- och stelkrampsvaccin, en och sex månader efter den första dosen, för att maximera vaccinsvaret mot difteri och stelkramp (se avsnitt 5.1).

Boostrix kan användas vid behandling av skada med risk för tetanusmitta om personen tidigare är primärvaccinerad med tetanustoxid och om en boosterdos mot difteri och kikhosta är indicerad. Tetanusimmunglobulin kan ges samtidigt i enlighet med officiella rekommendationer.

Påfyllnadsvaccination mot difteri, stelkramp och kikhosta ska ges enligt intervall som fastslås i officiella rekommendationer (vanligtvis 10 år).

Barn

Säkerhet och effekt för Boostrix för barn under 4 års ålder har inte fastställts.

Administreringsätt

Boostrix är avsett för djup intramuskulär injektion företrädesvis i deltoideusregionen (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller formaldehyd.

Överkänslighet efter tidigare vaccination mot difteri, stelkramp eller kikhosta.

Boostrix är kontraindicerat hos personer som har fått encefalopati av okänd etiologi inom 7 dagar efter en tidigare vaccination med vaccin mot kikhosta. I sådana fall ska vaccinationen mot kikhosta avbrytas och vaccinationskuren fortsättas med vacciner mot difteri och stelkramp.

Boostrix ska inte ges till personer som upplevt övergående trombocytopeni eller neurologiska komplikationer (kramper och hypotoniska-hyporesponsiva episoder, se avsnitt 4.4) efter tidigare vaccination mot difteri och/eller stelkramp.

Som för andra vacciner ska vaccination med Boostrix uppskjutas vid akut svår febersjukdom. Lindrig infektion utgör inte en kontraindikation.

4.4 Varningar och försiktighet

Vaccination ska föregås av anamnes (särskilt vad det gäller tidigare vaccination och förekomst av eventuella oönskade reaktioner).

Om något av följande har inträffat i anslutning till vaccination mot kikhosta ska beslutet att ge fler doser av vaccin mot kikhosta noggrant övervägas.

- Feber $\geq 40,0$ °C inom 48 timmar efter vaccination, utan annan identifierbar orsak.
- Medvetslöshet eller chockliknande tillstånd (hypotonisk-hyporesponsiv episod) inom 48 timmar efter vaccination.
- Ihållande, otröstlig gråt som varar ≥ 3 timmar och som inträffar inom 48 timmar efter vaccination.
- Kramper med eller utan feber inom 3 dagar efter vaccination.

I vissa fall, som vid hög incidens av kikhosta, överväger fördelarna riskerna.

Som för alla vaccinationer ska risk och nytta av immunisering med vaccin eller uppskjutande av vaccination noggrant övervägas hos barn som har en nydebuterande eller progressiv svår neurologisk sjukdom.

Som för alla vacciner för injektion ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lätt tillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Boostrix ska ges med försiktighet till personer med trombocytopeni (se avsnitt 4.3) eller blödningsstörning, eftersom en intramuskulär injektion kan ge en blödning hos dessa personer. I dessa situationer kan vaccinet administreras subkutant om detta överensstämmer med lokala rekommendationer. Vid administrering via båda administreringsvägarna ska man hålla ett fast tryck (utan att gnida) på injektionsstället under minst två minuter.

Boostrix ska under inga omständigheter ges intravaskulärt.

Tidigare kramper, förekomst av kramper inom familjen och förekomst av en oönskad händelse/biverkan inom familjen efter tidigare DTP-vaccination utgör ingen kontraindikation.

Infektion med humant immunbristvirus (HIV) anses inte vara en kontraindikation. Dock uppnås eventuellt inte förväntat immunologiskt svar efter vaccination av patienter med nedsatt immunförsvar.

Svimning kan inträffa efter eller till och med före vaccination, framför allt hos ungdomar, som en psykogen reaktion på nålstick. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symtom såsom övergående synrubbing, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Det är viktigt att lämplig beredskap finns på plats för att undvika skador vid svimning.

Som för alla vacciner uppnås eventuellt inte ett skyddande immunsvaret hos alla vaccinerade. I detta avseende skiljer sig inte Boostrix från andra vacciner.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Användning tillsammans med andra vacciner eller immunglobuliner

Boostrix kan ges samtidigt med vaccin mot humant papillomvirus. Inga kliniskt signifikanta interaktioner har observerats mellan antikropparna som komponenterna i någotdera av dessa vacciner gett upphov till.

Boostrix kan ges samtidigt med konjugerat vaccin mot meningokockinfektion, serogrupper A, C,

W-135 och Y (MenACWY). Kliniska studier på individer i åldrarna 9 till 25 år visade att immunsvaret mot tetanus-, difteri- och meningokockantigener var opåverkat. Lägre geometriska medelkoncentrationer (GMC) observerades för pertussisantigener, dessa data tyder dock inte på någon klinisk relevant interferens.

Boostrix kan administreras samtidigt med inaktiverade säsongsinfluensavacciner som inte innehåller adjuvans. När Boostrix gavs samtidigt med ett trevalent inaktiverat influensavaccin hos personer i åldrarna 19 till 64 år visade kliniska data att immunsvaret mot stelkramps-, difteri-, pertussistoxin-(PT) och influensaantigener förblev oförändrade. Lägre geometriska medelkoncentrationer (GMC) påträffades i antigenerna hemagglutinin (FHA) och pertaktin (PRN). Dessa data tyder dock inte på någon kliniskt signifikant effekt. Inga skillnader påträffades i en predefinierad explorativ kohort när vacciner administrerades antingen samtidigt eller separat till individer som var 65 år eller äldre.

Boostrix kan administreras samtidigt med herpes zoster-vaccin som inte innehåller levande patogener. Kliniska data från individer 50 år och äldre visade att immunsvaret mot stelkramp-, difteri-, PT-, FHA- och herpes zoster-antigener förblev oförändrade. Lägre geometriska medelvärden (GMC) påträffades på PRN-antigenen, men dessa data tyder dock inte på någon kliniskt signifikant effekt.

Samtidig administrering av Boostrix och andra vacciner eller immunglobuliner har inte studerats. Det är dock inte troligt att samtidig administrering med andra inaktiverade eller immunglobuliner har signifikant klinisk effekt på immunsvaret.

Om samtidig användning av Boostrix och andra vacciner eller immunglobuliner anses nödvändigt, ska de, enligt allmän vaccinationspraxis och rekommendationer, ges vid olika injektionsställen.

Användning tillsammans med immunsuppressiva läkemedel

Som med andra vacciner kan ett adekvat immunsvaret inte alltid uppnås hos patienter som erhåller immunsuppressiv behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Boostrix kan användas under graviditetens andra eller tredje trimester enligt officiella rekommendationer.

För data om förebyggande av kikhosta hos spädbarn vars mödrar vaccinerats under graviditeten, se avsnitt 5.1.

I en randomiserad kontrollerad klinisk studie (342 graviditetsutfall) och en prospektiv observationsstudie (793 graviditetsutfall) gavs Boostrix till gravida kvinnor under graviditetens sista trimester. Enligt säkerhetsdata från dessa studier påvisades inga vaccinrelaterade biverkningar på graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa.

Det finns inga säkerhetsdata från prospektiva kliniska studier avseende användning av Boostrix eller Boostrix Polio under graviditetens första och andra trimester.

Data från passiv övervakning där gravida kvinnor exponerades för Boostrix- eller Boostrix Polio-vaccinet under den sista eller andra trimestern har inte visat några vaccinrelaterade biverkningar på graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa.

Som med andra inaktiverade vacciner, är det dock inte troligt att vaccination med Boostrix skadar fostret under någon trimester av graviditeten.

Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Amning

Effekten av administrering av Boostrix under amning har inte utvärderats, men eftersom Boostrix innehåller toxoider och inaktiverade antigener förväntas ingen risk för spädbarnet. Hälso- och sjukvårdspersonal ska noga väga fördelarna mot riskerna vid administrering av Boostrix till kvinnor som ammar.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga humandata från prospektiva kliniska studier. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter på fertilitet hos hona (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är inte troligt att vaccinet skulle ha någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den säkerhetsprofil som presenteras nedan baseras på uppgifter från kliniska studier varvid Boostrix administrerades till 839 barn (från 4 till 8 års ålder) och 1 931 vuxna, unga och barn (från 10 till 76 års ålder) (Tabell 1).

Den vanligaste förekommande händelsen efter vaccination med Boostrix i båda grupperna var lokala reaktioner vid injektionsstället (smärta, rodnad och svullnad) vilket rapporterades hos 23,7–80,6 % av de vaccinerade i båda studierna. Vanligtvis inträffade dessa reaktioner inom 48 timmar efter vaccination och alla reaktioner försvann utan sviter.

Tabell över biverkningar

De rapporterade biverkningarna anges enligt följande frekvens:

Mycket vanlig: $\geq 1/10$
Vanlig: $\geq 1/100$, $< 1/10$
Mindre vanlig: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Sällsynt: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
Mycket sällsynt: $< 1/10\ 000$

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

- **Kliniska studier**

Tabell 1: Biverkningar rapporterade i kliniska studier med Boostrix

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar	
		Barn i åldern 4-8 år (N = 839)	Personer i åldern 10-76 år (N = 1931)
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	övre luftvägsinfektion	övre luftvägsinfektion, faryngit

Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga		lymfadenopati
Metabolism och nutrition	Vanliga	anorexi	
Psykiska störningar	Mycket vanliga	irritabilitet	
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	somnolens	huvudvärk
	Vanliga	huvudvärk	yrsel
	Mindre vanliga	uppmärksamhetsstörningar	synkope
Ögon	Mindre vanliga	konjunktivit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga		hosta
Magtarmkanalen	Vanliga	diarré, kräkning, magtarmbesvär	illamående, magtarmbesvär
	Mindre vanliga		diarré, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	utslag	hyperhidros, klåda, utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga		artralgi, myalgi, ledstelhet, muskuloskeletal stelhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	reaktioner vid injektionsstället (såsom rodnad och/eller svullnad), smärta vid injektionsstället, trötthet	reaktioner vid injektionsstället (såsom rodnad och/eller svullnad), allmän sjukdomskänsla, trötthet, smärta vid injektionsstället
	Vanliga	feber $\geq 37,5$ °C inklusive feber $> 39,0$ °C, kraftig svullnad av den vaccinerade kroppsdel (ibland även intilliggande led)	feber ($\geq 37,5$ °C), reaktioner vid injektionsstället (såsom induration och steril abscess vid injektionsstället)
	Mindre vanliga	andra reaktioner vid injektionsstället (såsom induration), smärta	feber ($> 39,0$ °C), influensaliknande sjukdom, smärta

Reaktogenicitet efter upprepad dos

Data från 146 individer tyder på att en liten ökning av lokal reaktogenicitet (smärta, rodnad och svullnad) kan förekomma vid upprepad vaccination enligt ett 0, 1, 6 månaders schema till vuxna (> 40 års ålder).

Data visar på att individer som primärvaccinerats mot DTP som barn kan få en ökning av lokal reaktogenicitet efter boosterdos av Boostrix.

- Uppföljningsstudier efter lansering

Eftersom dessa händelser rapporterats spontant går det inte att med säkerhet beräkna frekvensen.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade för Boostrix efter lansering

<i>Organsystemklass</i>	<i>Frekvens</i>	<i>Biverkningar</i>
<i>Immunsystemet</i>	ingen känd frekvens	allergiska reaktioner, inklusive anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	ingen känd frekvens	hypotoniska-hyporesponsiva episoder, kramper (med eller utan feber)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	ingen känd frekvens	urtikaria, angioödem
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	ingen känd frekvens	asteni

Efter administrering av vacciner innehållande tetanustoxoid har det förekommit mycket sällsynta rapporter om biverkningar i centrala eller perifera nervsystemet inkluderande uppåtgående paralytisk och även respiratorisk paralytisk (t.ex. Guillain-Barrés syndrom).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Fall av överdosering har rapporterats under uppföljningsstudier efter lansering. Biverkningarna efter överdosering, när sådana rapporterades, liknade de som rapporteras vid normal vaccinadministration.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner mot bakteriella infektioner, kombinerat, ATC-kod J07AJ52

Immunsvär

Omkring en månad efter boostervaccination med Boostrix observerades följande frekvenser för serokonversionshastigheter (Tabell 3).

Tabell 3: Immunsvar hos barn, ungdomar och vuxna

Antigen	Respons ⁽¹⁾	Vuxna och ungdomar från 10 års ålder och uppåt ATP ⁽²⁾ N = 1694 (% vaccinerade)	Barn från 4 års ålder ATP ⁽²⁾ N = 415 (% vaccinerade)
Difteri	≥ 0,1 IE/ml	97,2 %	99,8 %
Tetanus	≥ 0,1 IE/ml	99,0 %	100,0 %
Pertussis: Pertussistoxoid Filamentöst hemagglutinin Pertaktin	≥ 5 ELISA-enheter/ml	97,8 % 99,9 % 99,4 %	99,0 % 100,0 % 99,8 %

(1) Respons: som seroprotektion vid angiven tidpunkt ansågs en koncentration av antikroppar mot difteri och tetanus > 0,1 IE/ml, en koncentration av antikroppar mot pertussis > 5 ELISA-enheter/ml ansågs som seropositivitet.

(2) ATP: Enligt protokoll - omfattar alla individer som fått en boosterdos av Boostrix som engångsdos och för vilka immungenicitetsdata var tillgängliga för minst en antigen vid den specifika tidpunkten.

(N) Minsta antalet personer med tillgängliga data för vardera antigen.

Hos vuxna och ungdomar visade jämförande studier att difteri-antikropstitrar en månad efter vaccination var liknande dem för Td-vacciner avsedda för vuxna med samma antigeninnehåll som Boostrix. Lägre tetanus-antikropstitrar sågs jämfört med hos Td-vacciner avsedda för vuxna.

Som med andra Td-vacciner avsedda för vuxna inducerar Boostrix högre titrar både för anti-D- och anti-T-antikroppar hos barn och ungdomar än hos vuxna.

Varaktighet av immunsvaret

Följande seroprotektion/seropositivitet observerades 3-3,5 år, 5-6 år och 10 år efter första vaccinationen med Boostrix hos individer vaccinerade i enlighet med protokoll (ATP¹) (Tabell 4).

Tabell 4: Varaktighet av immunsvar hos barn, ungdomar och vuxna

Antigen	Respons ⁽²⁾	Vuxna och ungdomar från 10 års ålder och uppåt (% vaccinerade)					
		3-3,5 års varaktighet		5 års varaktighet		10 års varaktighet	
		Vuxna ⁽³⁾ (N=309)	Ungdomar ⁽³⁾ (N=261)	Vuxna ⁽³⁾ (N=232)	Ungdomar ⁽³⁾ (N=250)	Vuxna ⁽³⁾ (N=158)	Ungdomar ⁽³⁾ (N=74)
Difteri	≥ 0,1 IE/ml	71,2 %	91,6 %	84,1 %	86,8 %	64,6 %	82,4 %
	≥ 0,016 IE/ml ⁽⁴⁾	97,4 %	100 %	94,4 %	99,2 %	89,9 %	98,6 %
Tetanus	≥ 0,1 IE/ml	94,8 %	100 %	96,2 %	100 %	95,0 %	97,3 %

Pertussis							
Pertussistoxoid	≥ 5 ELISA-	90,6 %	81,6 %	89,5 %	76,8 %	85,6 %	61,3 %
Filamentöst hemagglutinin	enheter/ml	100 %	100 %	100 %	100 %	99,4 %	100 %
Pertaktin		94,8 %	99,2 %	95,0 %	98,1 %	95,0 %	96,0 %

⁽¹⁾ ATP: Enligt protokoll - omfattar alla individer som fått en boosterdos av Boostrix, för vilka immungenicitetsdata var tillgängliga för minst ett antigen vid den specifika tidpunkten.

⁽²⁾ Respons: som seroprotektion vid angiven tidpunkt ansågs en koncentration av antikroppar mot difteri och tetanus $\geq 0,1$ IE/ml, en koncentration av antikroppar mot pertussis ≥ 5 ELISA-enheter/ml ansågs som seropositivitet.

⁽³⁾ Begreppen "vuxna" och "ungdomar" avser åldrar där individer fick sin första vaccination med Boostrix.

⁽⁴⁾ Andelen i procent av de vaccinerade med antikropps nivå förknippad med skydd mot sjukdom ($\geq 0,1$ IE/ml med ELISA-test eller $\geq 0,016$ IE/ml med in vitro Vero-cell-neutraliseringstest).

N= Minsta antalet individer med tillgängliga data för vardera antigen.

Följande seroprotektion/seropositivitet observerades 3-3,5 år och 5-6 år efter första vaccinationen med Boostrix hos individer vaccinerade i enlighet med protokoll (ATP¹):

Antigen	Respons ⁽²⁾	Barn från 4 års ålder och uppåt (% vaccinerade)	
		3-3,5 års varaktighet	5-6 års varaktighet
		(N=118)	(N=68)
Difteri	≥ 0,1 IE/ml	97,5 %	94,2 %
	≥ 0,016 IE/ml ⁽³⁾	100 %	Inte fastställt
Tetanus	≥ 0,1 IE/ml	98,4 %	98,5 %
Pertussis			
Pertussistoxoid	≥ 5 ELISA-enheter/ml	58,7 %	51,5 %
Filamentöst hemagglutinin		100 %	100 %
Pertaktin		99,2 %	100 %

⁽¹⁾ ATP: Enligt protokoll - omfattar alla individer som fått en boosterdos av Boostrix, för vilka immungenicitetsdata var tillgängliga för minst ett antigen vid den specifika tidpunkten.

⁽²⁾ Respons: som seroprotektion vid angiven tidpunkt ansågs en koncentration av antikroppar mot difteri och tetanus $\geq 0,1$ IE/ml, en koncentration av antikroppar mot pertussis ≥ 5 ELISA-enheter/ml ansågs som seropositivitet.

⁽³⁾ Andelen i procent av de vaccinerade med antikropps nivå förknippad med skydd mot sjukdom ($\geq 0,1$ IE/ml med ELISA-test eller $\geq 0,016$ IE/ml med in vitro Vero-cell-neutraliseringstest).

N= Minsta antalet individer med tillgängliga data för vardera antigen.

Skyddseffekt mot kikhosta

De pertussisantigener som Boostrix innehåller ingår i det kombinerade acellulära barnvaccinet (Infanrix), för vilket effekt efter primärvaccination har påvisats i en effektstudie av individer i samma hushåll. Antikropps titrarna för alla tre pertussiskomponenterna efter vaccination med Boostrix är högre än de som påvisats i effektstudien av individer i samma hushåll. Baserat på dessa jämförelser kan Boostrix ge skydd mot pertussis, men graden och varaktigheten av skyddet har inte fastställts.

Passivt skydd mot kikhosta hos spädbarn (yngre än 3 månader) vars mödrar vaccinerats under

graviditeten

I en randomiserad, placebokontrollerad överkorsningsstudie påvisades högre koncentrationer av antikroppar mot kikhosta i navelsträngsblodet hos barn vars mödrar vaccinerats med Boostrix (dTpa-grupp; N = 291) under graviditetsvecka 27-36 jämfört med placebo (kontrollgrupp; N = 292). De geometriska medelvärdena för koncentrationerna av antikroppar i navelsträngsblodet mot kikhosteantigenerna PT, FHA och PRN var 46,9, 366,1 respektive 301,8 IE/ml i dTpa-gruppen och 5,5, 22,7 respektive 14,6 IE/ml i kontrollgruppen. Detta motsvarar antikropstitrar som är 8, 16 respektive 21 gånger högre i navelsträngsblodet hos vaccinerade mödrars barn än barn i kontrollgruppen. I icke-experimentella effektstudier har konstaterats att dessa antikropstitrar kan ge passivt skydd mot kikhosta.

Immunogenicitet hos spädbarn och småbarn vars mödrar har vaccinerats under graviditet

I två kliniska studier undersöktes immunogeniciteten av Infanrix hexa (difteri-, stelkramp-, kikhosta-, hepatit B-, inaktiverad poliomyelit och *Haemophilus influenzae* typ B-konjugatvaccin) hos spädbarn och småbarn födda till friska mödrar som vaccinerades med Boostrix under graviditetsvecka 27-36.

Infanrix hexa administrerades i kombination med det 13-valenta pneumokockkonjugatvaccinet till spädbarn som primärvaccination (n = 268) och till samma spädbarn/barn vid 11-18 månaders ålder som boostervaccination (n = 229).

Efter primärvaccination och boostervaccination visade immunologiska data från studierna ingen klinisk betydande interferens mellan moderns vaccination med Boostrix och spädbarnens och småbarnens svar på difteri-, stelkramps-, hepatit B-, *Haemophilus influenzae* typ B- eller pneumokockantigener eller inaktiverat poliovirus.

Spädbarn och småbarn vars mödrar fick Boostrix-vaccination under graviditeten visade lägre antikropps-koncentrationer mot pertussisantigener efter primärvaccination (PT, FHA och PRN) och boostervaccination (PT, FHA). Ökningen av koncentrationen av antikroppar mot kikhosta från tidpunkten före booster-dosen till en månad efter den låg vid samma nivå hos spädbarn och småbarn födda av mödrar som vaccinerats med Boostrix respektive placebo under graviditeten, vilket visar en effektiv förstärkning av immunsystemet. Eftersom det inte finns några data som tyder på ett samband mellan observationen och skyddet mot kikhosta, är den kliniska betydelsen av observationerna inte helt klarlagd. Aktuella epidemiologiska data om kikhosta efter insättande av dTpa-immunisering under graviditet tyder dock inte på att denna immunologiska interferens skulle ha någon klinisk betydelse.

Skydd mot kikhosta hos spädbarn vars mödrar vaccinerats under graviditet

Vaccineffektivitet för Boostrix eller Boostrix Polio utvärderades i tre observationsstudier, i Storbritannien, Spanien och Australien. Vaccination skedde som en del av ett maternellt vaccinationsprogram under den tredje trimestern av graviditeten för att skydda spädbarn under tre månaders ålder mot kikhosta.

Uppgifter om respektive studiedesign samt resultat finns i tabell 5.

Tabell 5: Vaccineffektivitet mot kikhosta hos spädbarn under tre månaders ålder födda av kvinnor som vaccinerats under den tredje trimestern av graviditeten med Boostrix/Boostrix Polio.

Studieland	Vaccin	Studiedesign	Vaccineffektivitet
Storbritannien	Boostrix Polio	Retrospektiv, screeningmetod	88 % (95 % KI: 79; 93)
Spanien	Boostrix	Prospektiv, matchad fallkontroll	90,9 % (95 % KI: 56,6; 98,1)

Australien	Boostrix	Prospektiv, matchad fallkontroll	69 % (95 % KI: 13; 89)
-------------------	----------	--	------------------------

KI: Konfidensintervall

Om maternell vaccination sker inom två veckor före födsel kan vaccineffektiviteten hos barnet vara lägre än det som nämns i tabellen.

Immunsvaret efter en upprepning av Boostrix

Immunogeniteten av Boostrix administrerat 10 år efter en tidigare boosterdos med vaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta (acellulärt) med reducerat antigeninnehåll har utvärderats. En månad efter vaccination var $\geq 99\%$ av individerna seropositiva mot kikhosta och serologiskt skyddade mot difteri och stelkramp.

Immunsvaret hos individer utan tidigare eller med okänd vaccinationshistorik

Efter administrering av en dos av Boostrix till 83 ungdomar i åldrarna 11 till 18 år, utan tidigare vaccination mot kikhosta och ingen vaccination mot difteri och stelkramp under de senaste 5 åren, hade alla individer seroprotektion mot stelkramp och difteri. Seropositiviteten efter en dos varierade mellan 87 % och 100 % för de olika pertussisantigenerna.

Efter administrering av en dos av Boostrix till 139 vuxna ≥ 40 års ålder som inte fått något vaccin mot difteri och stelkramp de senaste 20 åren var mer än 98,5 % seropositiva mot alla pertussisantigenerna och 81,5 % respektive 93,4 % hade serologiskt skydd mot difteri respektive stelkramp. Efter administrering av ytterligare två doser (med 0, 1 och 6 månaders vaccinationsprogram) var graden av seropositivitet 100 % mot alla tre pertussisantigenerna och graden av seroprotektion mot difteri och stelkramp nådde 99,3 % respektive 100 %.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Utvärdering av farmakokinetik krävs inte för vacciner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxikologi

Fertilitet

Icke-kliniska data som erhållits med Boostrix visade inte på några särskilda risker för människa baserat på konventionella fertilitetsstudier på honråttor och -kaniner.

Graviditet

Icke-kliniska data som erhållits med Boostrix visade inte på några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av embryo-fosterutveckling som gjorts på råttor och kaniner samt på råttor med avseende på förlossning och postnatal toxicitet (fram till slutet av digivningsperioden).

Djurtoxikologi och/eller farmakologi

Prekliniska data visar inga särskilda biverkningar för människa baserat på konventionella studier avseende säkerhet och toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

För adjuvans, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Stabilitetsdata indikerar att Boostrix är stabilt i 7 dagar vid temperaturer upp till 37 °C. I slutet av denna period bör Boostrix användas eller kasseras. Dessa data är endast avsedda som vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal i händelse av tillfällig förvaring utanför kylskåpstemperatur.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml injektionsvätska, suspension i förfylld spruta (typ I-glas) med gummipropp.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 10 med eller utan nålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före användning ska vaccinet uppnå rumstemperatur och omskakas väl till en homogen, grumlig, vit suspension. Före administrering ska vaccinet inspekteras visuellt med avseende på främmande partiklar och/eller fysikaliska förändringar. Om någotdera observeras får vaccinet inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15775

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

05.03.2001/11.06.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.5.2022