

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Boostrix-IPV suspensie injectabilă în seringă preumplută.
vaccin difteric, tetanic, pertussis (acelular, componente) și poliomielitice (inactivat) (adsorbit, cu conținut redus de antigen(e))

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

Anatoxină difterică ¹	minimum 2 Unități Internaționale (U.I.) (2,5 Lf)
Anatoxină tetanică ¹	minimum 20 Unități Internaționale (U.I.) (5 Lf)
Antigene <i>Bordetella pertussis</i>	
Anatoxină pertussis ¹	8 micrograme
Hemaglutinină filamentoasă ¹	8 micrograme
Pertactină ¹	2,5 micrograme
Virus poliomielitice inactivat	
tip 1 (tulpina Mahoney) ²	40 U. antigen-D
tip 2 (tulpina MEF-1) ²	8 U. antigen-D
tip 3 (tulpina Saukett) ²	32 U. antigen-D

¹ adsorbit pe hidroxid de aluminiu, hidrat (Al(OH)₃) 0,3 miligrame Al³⁺

și fosfat de aluminiu (AlPO₄) 0,2 miligrame Al³⁺

²cultivat pe celule VERO

Vaccinul poate conține urme de formaldehidă, neomicină și polimixină care sunt utilizate în timpul procesului de fabricație (vezi pct. 4.3).

Excipienți cu efect cunoscut

Vaccinul conține acid para-aminobenzoic < 0,07 nanograme per doză și fenilalanină 0,0298 micrograme per doză (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Boostrix-IPV este o suspensie albă, tulbure.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Boostrix-IPV este indicat la persoanele cu vârsta începând de la trei ani pentru vaccinarea de rapel împotriva difteriei, tetanosului, pertussis și poliomielitei (vezi pct. 4.2).

Boostrix-IPV este indicat, de asemenea, pentru protecția pasivă împotriva pertussis la sugarii mici, ca urmare a imunizării materne în timpul sarcinii (vezi pct. 4.2, 4.6 și 5.1).

Administrarea Boostrix-IPV trebuie să fie bazată pe recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Este recomandată administrarea unei doze unice de vaccin de 0,5 ml. Boostrix-IPV poate fi administrat începând de la vârsta de trei ani.

Boostrix-IPV conține doze reduse de antigene difterice, anatoxine tetanice și pertussis, combinate cu antigene de virus poliomieltic. Prin urmare, Boostrix-IPV trebuie administrat în conformitate cu recomandările oficiale și/sau practicile locale.

Boostrix-IPV poate fi administrat gravidelor în timpul celui de-al doilea sau celui de-al treilea trimestru de sarcină, în conformitate cu recomandările oficiale (vezi pct. 4.1, 4.6 și 5.1).

Boostrix-IPV poate fi, de asemenea, administrat la adolescenți și adulți al căror status cu privire la vaccinare nu este cunoscut sau care au schema de vaccinare împotriva difteriei, tetanosului și pertussisului incompletă, ca parte a imunizării împotriva difteriei, tetanosului, pertussisului și poliomielitei. Pe baza datelor obținute de la adulți, administrarea a două doze suplimentare de vaccin difteric și tetanic la interval de o lună și respectiv șase luni de la administrarea primei doze va maximiza răspunsul la vaccinul împotriva difteriei și tetanosului (vezi pct. 5.1).

Boostrix-IPV poate fi utilizat pentru abordarea terapeutică a leziunilor predispuse la tetanos, la persoanele la care s-a administrat o schemă de vaccinare primară cu vaccin conținând anatoxină tetanică și la care este indicată vaccinarea de rapel împotriva difteriei, pertussis și poliomielitei. Concomitent trebuie administrată și imunoglobulina tetanică, în conformitate cu recomandările oficiale.

Repetarea vaccinării împotriva difteriei, tetanosului, pertussis și poliomielitei trebuie efectuată la intervalele indicate de recomandările oficiale.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării Boostrix-IPV la copiii cu vârsta sub 3 ani.

Mod de administrare

Boostrix-IPV se injectează intramuscular profund, de preferat în regiunea mușchiului deltoid (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la neomicină, polimixină sau formaldehidă.

Hipersensibilitate după o administrare precedentă de vaccinuri difteric, tetanic, pertussis sau poliomieltic.

Boostrix-IPV este contraindicat dacă subiectul a prezentat encefalopatie de etiologie necunoscută, apărută în primele 7 zile de la administrarea anterioară a unui vaccin care conține componente pertussis. În aceste

circumstanțe, vaccinarea împotriva pertussisului trebuie întreruptă, iar schema de vaccinare trebuie continuată cu administrarea vaccinurilor difteric, tetanic și poliomieltic.

Boostrix-IPV nu trebuie administrat subiecților care au prezentat trombocitopenie tranzitorie sau complicații neurologice (pentru informații despre convulsii sau episoade de hipotonie-hiporeactivitate, vezi pct. 4.4) ca urmare a unei imunizări anterioare împotriva difteriei și/sau tetanosului.

Similar altor vaccinuri, administrarea Boostrix-IPV trebuie amânată la subiecții cu boli acute febrile severe. Prezența unei infecții minore nu constituie o contraindicație pentru vaccinare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Vaccinarea trebuie precedată de o anamneză atentă (în special privind vaccinările anterioare și posibilele reacții adverse).

Dacă oricare din următoarele evenimente poate fi legat temporal de administrarea unui vaccin cu componentă pertussis, decizia asupra administrării unui vaccin cu componentă pertussis trebuie luată după o evaluare atentă:

- Temperatură $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ în primele 48 de ore de la vaccinare, fără alte cauze decelabile.
- Colaps sau stare asemănătoare șocului (episod de hipotonie-hiporeactivitate) în primele 48 de ore de la vaccinare.
- Plâns persistent, neconsolabil ≥ 3 ore, apărut în primele 48 de ore de la vaccinare.
- Convulsii însoțite sau nu de febră, apărute în primele 3 zile de la vaccinare.

Cu toate acestea, pot exista anumite circumstanțe, ca de exemplu incidența mare a tusei convulsive, în care beneficiul potențial depășește riscul posibil.

Ca și în cazul oricărei alte vaccinări, raportul beneficiu-risc al imunizării cu Boostrix-IPV sau amânarea acestei vaccinări trebuie evaluate cu atenție la copiii cu o afecțiune neurologică severă nou apărută sau progresivă.

Ca și în cazul celorlalte vaccinuri cu administrare injectabilă, trebuie să existe la îndemână tratament medical adecvat, impunându-se o supraveghere corespunzătoare pentru a se interveni în situațiile rare de reacții anafilactice la administrarea vaccinului.

Boostrix-IPV trebuie administrat cu prudență subiecților cu trombocitopenie (vezi pct. 4.3) sau tulburări de coagulare, deoarece la acești subiecți pot apărea hemoragii ca urmare a administrării intramusculare. Dacă este conform recomandărilor oficiale, vaccinul poate fi administrat subcutanat acestor pacienți. În cazul ambelor căi de administrare, la locul de administrare a injecției trebuie aplicată o presiune fermă (fără a freca) timp de minimum două minute.

Boostrix-IPV nu trebuie administrat intravascular, în nicio circumstanță.

Antecedentele personale de convulsii febrile, antecedente familiale de convulsii și antecedentele familiale de reacții adverse ca urmare a vaccinării DTP nu constituie contraindicații.

Infecția cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) nu este considerată o contraindicație. La subiecții cu imunosupresie este posibil să nu se obțină răspunsul imun așteptat după vaccinare.

Sincopa (leșinul) poate să apară după sau chiar înaintea oricărei vaccinări, în special la adolescenți, ca un răspuns psihogen la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de câteva simptome neurologice, cum sunt tulburarea temporară a vederii, paraestezie și mișcări tonico-clonice ale membrilor în timpul recuperării. Pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului, este important să fie luate măsuri de precauție.

Similar oricărui vaccin, poate să nu fie obținut un răspuns imun protector la toți cei vaccinați.

Excipienți cu efect cunoscut

Boostrix Polio conține acid para-aminobenzoic. Poate provoca reacții alergice (chiar întârziate) și, în mod excepțional, bronhospasm.

Acest medicament conține fenilalanină 0,0298 micrograme per fiecare doză. Fenilalanina poate fi dăunătoare dacă aveți fenilcetonurie (FCU), o tulburare genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea împreună cu alte vaccinuri sau imunoglobuline

Boostrix-IPV poate fi administrat concomitent cu oricare dintre următoarele vaccinurile monovalente sau combinate: vaccin rujeolic, urlian, rubeolic, varicelic (ROR/V) și cu vaccinul împotriva virusului papiloma uman (HPV), fără a fi evidențiată nicio interacțiune relevantă clinic în ceea ce privește răspunsul imun față de componentele oricăruia dintre aceste vaccinuri (vezi pct. 4.8).

Administrarea concomitentă a Boostrix-IPV cu alte vaccinuri sau cu imunoglobuline nu a fost studiată. Este puțin probabil ca administrarea concomitentă să influențeze răspunsurile imune.

În conformitate cu practicile și recomandările general acceptate privind vaccinurile, în cazul în care devine necesară administrarea Boostrix-IPV concomitent cu alte vaccinuri sau imunoglobuline, acestea trebuie administrate în locuri diferite de injectare.

Utilizarea împreună cu terapia imunosupresoare

Ca și în cazul altor vaccinuri, este de așteptat ca la pacienți la care se administrează terapie imunosupresoare să nu se obțină un răspuns adecvat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Boostrix-IPV poate fi utilizat în timpul celui de-al doilea sau celui de-al treilea trimestru de sarcină în conformitate cu recomandările oficiale.

Pentru date referitoare la prevenirea pertussis la sugarii născuți de femei vaccinate în timpul sarcinii, vezi pct. 5.1.

Datele privind siguranța provenite dintr-un studiu clinic controlat, randomizat (341 rezultate din sarcini) și dintr-un studiu prospectiv, observațional (793 rezultate din sarcini), în care Boostrix (componenta dTpa din Boostrix-IPV) a fost administrat la gravide în cursul celui de al treilea trimestru, au demonstrat că nu există reacții adverse asociate vaccinului asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

Nu sunt disponibile date din studii clinice prospective privind siguranța legate de utilizarea Boostrix-IPV sau Boostrix în timpul primului și al celui de-al doilea trimestru de sarcină.

Datele provenite dintr-un studiu de supraveghere pasivă la gravide care au fost expuse la Boostrix-IPV sau la Boostrix în al 3-lea sau al 2-lea trimestru de sarcină nu au evidențiat niciun efect advers al vaccinului asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

Similar altor vaccinuri inactivate, nu se anticipează că vaccinarea cu Boostrix-IPV, în timpul oricărui trimestru de sarcină ar fi dăunătoare pentru făt.

Studiile la animale nu indică în mod direct sau indirect efecte nocive cu privire la sarcină, dezvoltare embrionară/fetală, parturiție sau dezvoltare post-partum (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Efectul administrării Boostrix-IPV în timpul alăptării nu a fost evaluat. Cu toate acestea, având în vedere faptul că Boostrix-IPV conține anatoxine sau antigene inactivate, nu se anticipează apariția riscurilor la sugarii alăptați. Raportul beneficiu-risc al administrării Boostrix-IPV la femeile care alăptează trebuie evaluat cu atenție de către personalul medical.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studii clinice prospective la subiecți umani. Studiile la animale nu indică în mod direct sau indirect efecte dăunătoare cu privire la fertilitatea la femei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este puțin probabil ca acest vaccin să influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță prezentat în Tabelul 1 este bazat pe date din studii clinice, în cadrul cărora Boostrix-IPV a fost administrat la 908 copii (cu vârsta cuprinsă între 4 și 8 ani) și 955 adulți, adolescenți și copii (cu vârsta cuprinsă între 10 și 93 de ani).

Cele mai frecvente reacții adverse care au apărut ca urmare a administrării Boostrix-IPV, în cadrul ambelor grupuri, au fost reacțiile la locul de injectare (durere, eritem și edem), raportate de 31,3 – 82,3% dintre subiecți.

În general, reacțiile adverse au debutat în decurs de 48 ore de la vaccinare. Toate reacțiile adverse au fost soluționate fără sechele.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvență:

Foarte frecvente:	($\geq 1/10$)
Frecvente:	($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
Mai puțin frecvente:	($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Rare:	($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
Foarte rare:	($< 1/10000$)

- **Studii clinice**

Tabelul 1: Reacții adverse raportate pe durata studiilor clinice efectuate cu Boostrix-IPV

	<i>Frecvență</i>	<i>Reacții adverse</i>
--	------------------	------------------------

<i>Aparate, sisteme și organe</i>		<i>Subiecți cu vârsta cuprinsă între 4-8 ani (N=908)</i>	<i>Subiecți cu vârsta cuprinsă între 10 - 93 ani (N = 955)</i>
<i>Infecții și infestări</i>	Mai puțin frecvente		herpes la nivelul cavității bucale
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Mai puțin frecvente	limfadenopatie	limfadenopatie
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Frecvente	anorexie	
	Mai puțin frecvente		diminuare a apetitului alimentar
<i>Tulburări psihice</i>	Frecvente	iritabilitate	
	Mai puțin frecvente	tulburări ale somnului, apatie	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Foarte frecvente	somnolență	cefalee
	Frecvente	cefalee	
	Mai puțin frecvente		parestezie, somnolență, amețeli
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Mai puțin frecvente	senzație de uscăciune la nivelul gâtului	astm bronșic
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Frecvente		tulburări gastro-intestinale (cum sunt vărsături, durere abdominală, greață)
	Mai puțin frecvente	diaree, vărsături, durere abdominală, greață	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Mai puțin frecvente		prurit
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Mai puțin frecvente		artralgie, mialgie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Foarte frecvente	reacții la locul de injectare (cum sunt eritem și/sau edem), durere la locul administrării injectiei	reacții la locul de injectare (cum sunt eritem și/sau edem), fatigabilitate, durere la locul administrării injectiei
	Frecvente	febră (febră $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, inclusiv febră $> 39^{\circ}\text{C}$), edem extins al membrului la nivelul căruia s-a efectuat vaccinarea (incluzând, uneori, articulația adiacentă), reacții la locul de injectare (cum ar fi hemoragie, prurit și indurație)	febră (febră $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), reacții la locul de injectare (cum sunt hematom, prurit, indurație, senzație de căldură și amorteală)
	Mai puțin frecvente	fatigabilitate	edem extins al membrului la nivelul căruia s-a efectuat vaccinarea

			(incluzând, uneori, articulația adiacentă), febră (febră > 39,0°C), frisoane, durere
--	--	--	--

Administrarea concomitentă cu vaccinurile ROR/V la copii cu vârsta cuprinsă între 3-6 ani

Boostrix-IPV a fost administrat concomitent cu vaccinurile ROR/V în două studii clinice care au inclus 406 copii cu vârsta cuprinsă între 3-6 ani. În aceste studii, reacțiile adverse raportate frecvent au fost infecția tractului respirator superior și erupția cutanată tranzitorie. Febra, iritabilitatea, oboseala, diminuarea apetitului alimentar și tulburările gastro-intestinale (incluzând diaree și vărsături) au fost raportate cu o frecvență mai mare (foarte frecvente) comparând cu Tabelul 1 unde toate reacțiile adverse au apărut fie cu aceeași frecvență, fie cu o frecvență mai mică.

Reacțiile adverse suplimentare raportate în timpul studiilor clinice cu Boostrix (componenta dTpa din Boostrix-IPV) administrat la 839 copii (cu vârsta cuprinsă între 4 și 8 ani) și 1931 adulți, adolescenți și copii (cu vârsta cuprinsă între 10 și 76 ani) sunt listate în Tabelul 2:

Tabelul 2: Reacții adverse raportate pe durata studiilor clinice efectuate cu Boostrix

<i>Aparate, sisteme și organe</i>	<i>Frecvență</i>	<i>Reacții adverse</i>	
		<i>Subiecți cu vârsta cuprinsă între 4 - 8 ani (N = 839)</i>	<i>Subiecți cu vârsta cuprinsă între 10 - 76 ani (N = 1931)</i>
<i>Infecții și infestări</i>	Mai puțin frecvente		infecție a tractului respirator superior, faringită
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Mai puțin frecvente	tulburări de atenție	sincopă
<i>Tulburări oculare</i>	Mai puțin frecvente	conjunctivită	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Mai puțin frecvente		tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Mai puțin frecvente		diaree
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Mai puțin frecvente		hiperhidroză, erupție cutanată tranzitorie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Mai puțin frecvente		rigiditate a articulațiilor, rigiditate musculo-scheletică
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Foarte frecvente		stare generală de rău
	Frecvente		reacții la locul de injectare (cum sunt indurație la nivelul locului de injectare și abces steril la nivelul locului de injectare)
	Mai puțin frecvente	durere	sindrom pseudo-gripal

Reactogenicitatea după doze repetate

Datele sugerează că la subiecții cărora li s-a administrat vaccin DTP în copilărie, o a doua doză de rapel poate avea ca rezultat creșterea reactogenității locale.

Subiecții începând cu vârsta de 15 ani fără vaccinare recentă pentru difterie, tetanos, pertussis și poliomielită care au primit o doză de Boostrix-IPV sau un alt vaccin cu conținut redus de antigen, urmată de o doză suplimentară de Boostrix-IPV după 10 ani, nu au prezentat reactogenitate crescută după această a doua doză comparativ cu prima.

- **Supravegherea după punerea pe piață**

Având în vedere faptul că aceste evenimente au fost raportate spontan, frecvența acestora nu poate fi estimată cu precizie.

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață a Boostrix-IPV

<i>Aparate, sisteme și organe</i>	<i>Frecvență</i>	<i>Reacții adverse</i>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Cu frecvență necunoscută	reacții alergice, inclusiv reacții anafilactice și anafilactoide
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cu frecvență necunoscută	episoade de hipotonie-hiporeactivitate, convulsii (cu sau fără febră)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Cu frecvență necunoscută	urticarie, angioedem
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Cu frecvență necunoscută	astenie

După administrarea vaccinurilor care conțin anatoxine tetanice, au fost raportate reacții adverse rare asupra sistemului nervos central sau periferic, inclusiv paralizie ascendentă sau chiar paralizie respiratorie (de exemplu, sindrom Guillain-Barré).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În timpul supravegherii după punerea pe piață au fost raportate unele cazuri de supradozaj. Reacțiile adverse înregistrate ca urmare a supradozajului, atunci când au fost raportate, au fost similare celor asociate administrării vaccinului în dozele recomandate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: vaccinuri combinate bacteriene și virale, codul ATC J07CA02

Răspunsul imun

Răspunsurile imune la Boostrix-IPV au fost evaluate în cadrul studiilor clinice realizate la subiecți de vârste diferite și cu antecedente cu privire la vaccinări diferite (vezi pct. 4.8).

Următoarele răspunsuri imune au fost înregistrate la o lună după vaccinarea cu Boostrix-IPV la copii, adolescenți și adulți (Tabelul 4):

Tabelul 4: Răspunsul imun la copii, adolescenți și adulți

Antigen	Răspuns	Copii cu vârsta cuprinsă între 3-8 ani N = 1195 (% persoane vaccinate)	Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 10 ani N = 923 (% persoane vaccinate)
Difterie	$\geq 0,1$ UI/ml $\geq 0,016$ UI/ml ⁽¹⁾	100% NA	82,2 - 100% 87,7 - 100% ⁽²⁾
Tetanos	$\geq 0,1$ UI/ml	99,9 – 100%	99,6 - 100%
Pertussis Anatoxină pertussis Hemaglutinină filamentoasă Pertactină	Răspuns la rapel ⁽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%
Virus poliomieltic inactivat Tip 1 Tip 2 Tip 3	≥ 8 DE50	98,8 – 100% 99,2 – 100% 99,4 – 100%	99,6 - 100% 99,6 - 100% 99,1 - 100%

N= numărul de subiecți

⁽¹⁾ Procentul de subiecți care au prezentat titruri de anticorpi corelate cu protecția împotriva bolii ($\geq 0,1$ UI/ml, măsurate conform testului ELISA sau $\geq 0,016$ UI/ml, măsurate conform testului *in-vitro* de neutralizare a celulelor Vero).

⁽²⁾ Acest test nu a fost efectuat în studiul HPV-042.

⁽³⁾ Răspunsul la rapel definit ca:

- la subiecții seronegativi la momentul administrării vaccinării de rapel, titrul de anticorpi este de cel puțin patru ori mai mare decât titrul mediu acceptat (titrul post-vaccinare > 20 EI U/ml)
- la subiecții seropozitivi la momentul administrării vaccinării de rapel, cu un titru >5 EI U/ml și < 20 EI U/ml înainte de vaccinarea de rapel: o creștere a titrului de anticorpi de cel puțin patru ori față de titrul anterior vaccinării de rapel
- la subiecții seropozitivi la momentul administrării vaccinării de rapel, cu un titru > 20 EI U/ml înainte de vaccinarea de rapel: o creștere a titrului de anticorpi de cel puțin două ori față de titrul anterior vaccinării de rapel

La fel ca și în cazul altor vaccinuri dT pentru adulți, Boostrix-IPV induce rate de seroprotecție mai mari și titruri mai mari de anticorpi anti-D și anti-T la copii și adolescenți, în comparație cu adulții.

Persistența răspunsului imun

Următoarele rate de seroprotecție/seropozitivitate au fost observate la un interval de cinci ani după vaccinare cu Boostrix-IPV la copii și la un interval de 10 ani după vaccinare cu Boostrix-IPV la adulți și adolescenți (Tabelul 5).

Tabelul 5: Persistența răspunsului imun la copii, adolescenți și adulți

Antigen	Seroprotecție/ seropozitivitate	Procente care îndeplinesc criteriile la 5 ani după vaccinare la copii (vârsta cuprinsă între 4 și 8 ani) (N=344) (% persoane vaccinate)	Procente care îndeplinesc criteriile la 10 ani după vaccinare la adulți și adolescenți (cu vârsta începând de la 15 ani) (N=63) (% persoane vaccinate)
Difterie	≥ 0,1 UI/ml	89,4%*	81,0%**
Tetanos	≥ 0,1 UI/ml	98,5%	98,4%
Pertussis			
Anatoxină pertussis	≥ 5 EL. U/ml	40,9%	78,7%
Hemaglutinină filamentoasă		99,7%	100%
Pertactină		97,1%	88,7%
Virus poliomieltic inactivat			
Tip 1	≥ 8 DE50	98,8%	100%
Tip 2		99,7%	100%
Tip 3		97,1%	98,3%

*98,2% dintre subiecții au prezentat titruri de anticorpi asociate cu protecția împotriva bolii ≥ 0,016 IU/ml măsurate conform testului *in-vitro* de neutralizare a celulelor Vero.

**92,1% dintre subiecții au prezentat titruri de anticorpi asociate cu protecția împotriva bolii ≥ 0,01 IU/ml măsurate conform testului *in-vitro* de neutralizare a celulelor Vero.

Răspunsul imun după o doză repetată

A fost evaluată imunogenitatea Boostrix-IPV administrat la interval de 5 ani după o primă vaccinare de rapel cu Boostrix-IPV la subiecții cu vârsta cuprinsă între 4 și 8 ani. La o lună după vaccinare, > 99 % dintre subiecți erau seropozitivi împotriva pertussis și prezentau seroprotecție împotriva difteriei, tetanosului și celor trei tipuri de poliomielită.

La adulți, o doză de Boostrix-IPV administrat la interval de 10 ani după doza anterioară a provocat un răspuns imun protector la > 96,8% dintre subiecți (pentru antigenul specific difteric) și la 100% dintre subiecți (pentru antigeni tetanic și polio). Răspunsul la rapel împotriva antigenelor pertussis a fost cuprins între 74,2 și 98,4%.

Răspunsul imun la subiecții cu un istoric necunoscut de vaccinare sau nevaccinați

După administrarea unei doze de Boostrix (componenta dTpa a Boostrix-IPV) la 83 copii și adolescenți, cu vârsta de la 11 la 18 ani, cărora nu li s-a administrat anterior niciun vaccin cu componentă pertusis și în decursul ultimilor 5 ani nu li s-a administrat niciun vaccin împotriva difteriei și tetanosului, toți subiecții au prezentat seroprotecție împotriva tetanosului și difteriei. Incidența seropozitivității după administrarea unei doze variază între 87% și 100% pentru diferitele tipuri de antigene pertusis.

După administrarea unei doze de Boostrix-IPV la 140 adulți ≥ 40 ani (incluzându-i pe cei care nu au fost vaccinați anterior sau al caror status cu privire la vaccinările efectuate nu era cunoscut), cărora nu li s-a administrat niciun vaccin cu componentă difterică și tetanică în ultimii 20 ani, peste 96,4% dintre adulți erau seropozitivi la toate cele trei antigene de pertussis, 77,7% prezentau seroprotecție împotriva difteriei, iar 95,7% prezentau seroprotecție împotriva tetanosului.

Răspunsul imun și profilul de siguranță la subiecții cu tratament activ pentru bolile obstructive ale căilor respiratorii

Siguranța și imunogenitatea Boostrix au fost evaluate într-un studiu descriptiv de tip meta-analiză care combină date de la 222 subiecți cu vârsta ≥ 18 ani vaccinați cu Boostrix în timpul tratamentului activ pentru boala obstructivă a căilor respiratorii, cum ar fi astmul sau boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC). La o lună după vaccinarea Boostrix, răspunsurile imune împotriva antigenelor difterice și tetanice în ceea ce privește ratele de seroprotecție ($\geq 0,1$ UI/ml) au fost de 89,0% și respectiv 97,2%, iar împotriva pertussis în ceea ce privește răspunsurile de rapel, acestea au fost de 78,3%, 96,1% și 92,2 % împotriva anatoxinei pertussis [PT], hemaglutininei filamentoase [FHA] și, respectiv, pertactinei [PRN]. Aceste rezultate sunt în concordanță cu răspunsurile obținute în populația generală adultă și cu un profil de siguranță similar.

Eficacitatea în protecția împotriva pertussis

Antigenele de pertussis conținute de Boostrix-IPV reprezintă o parte integrantă a vaccinului pediatric combinat pertussis aceluilar (Infanrix), a cărui eficacitate după vaccinarea primară a fost demonstrată în cadrul unui studiu de eficacitate în care au fost incluși contactii familiali. După vaccinarea cu Boostrix-IPV, titrurile de anticorpi pentru toate cele trei componente pertussis sunt cel puțin egale sau mai mari decât cele observate în cadrul studiului de eficacitate în care au fost incluși contactii familiali. Pe baza acestor comparații, Boostrix-IPV va oferi protecție împotriva pertussis, însă nivelul și durata protecției oferite de vaccin nu au fost determinate.

Protecție pasivă împotriva pertussis la sugarii (cu vârsta sub 3 luni) născuți de mame vaccinate în timpul sarcinii

Într-un studiu randomizat, încrucișat, controlat cu placebo, au fost demonstrate concentrații mai mari de anticorpi împotriva pertussis prezenți la naștere în sângele din cordonul ombilical al copiilor născuți de mame vaccinate cu Boostrix (grupul dTpa; N=291) comparativ cu placebo (grupul de control; N=292) în săptămânile 27-36 de sarcină. Mediile geometrice ale concentrațiilor anticorpilor împotriva antigenelor pertussis PT, FHA și PRN în sângele din cordonul ombilical au fost de 46,9, 366,1 și 301,8 UI/ml în grupul dTpa, și 5,5, 22,7 și 14,6 UI/ml în grupul de control. Acest lucru corespunde unor titruri de anticorpi care sunt de 8, 16 și 21 de ori mai mari în sângele din cordonul ombilical al bebelușilor născuți de mame vaccinate comparativ cu martorii. Aceste titruri de anticorpi pot oferi protecție pasivă împotriva pertussis, după cum arată studiile observaționale în ceea ce privește eficacitatea.

Imunogenitatea la sugari și copii mici născuți de mame vaccinate în timpul sarcinii

Imunogenitatea Infanrix hexa (vaccin conjugat difteric, tetanic, pertussis, hepatitic B, virus inactivat al poliomielitei, *Haemophilus influenzae* tip b) la sugari și copii mici născuți de mame sănătoase vaccinate cu Boostrix între 27 și 36 de săptămâni de sarcină a fost evaluată în două studii clinice.

Infanrix hexa a fost administrat concomitent cu un vaccin pneumococic conjugat 13-valent la sugari pentru vaccinarea primară (n=268); și la aceiași sugari/copii mici de la 11 la 18 luni ca doză de rapel (n=229).

Datele imunologice rezultate după vaccinarea primară și cea de rapel nu au evidențiat interferență relevantă din punct de vedere clinic între vaccinarea maternă cu Boostrix și răspunsul sugariilor și copiilor

mici la difterie, tetanos, hepatită B, virusul inactivat al poliomielitei, *Haemophilus influenzae* tip b sau antigene pneumococice.

Concentrații mai mici de anticorpi împotriva antigenelor pertussis au fost observate după vaccinarea primară (PT, FHA și PRN) și post-rapel (PT, FHA) la sugari și copii mici născuți de mame vaccinate cu Boostrix în timpul sarcinii. Creșterile exponențiale ale concentrațiilor de anticorpi anti-pertussis de la valorile anterioare vaccinării de rapel la valorile de la momentul reprezentat de 1 lună de la vaccinarea de rapel au fost în același interval pentru sugarii și copiii mici născuți de mame vaccinate cu Boostrix sau cu placebo, demonstrând pregătirea eficace a sistemului imunitar. În absența unor corelații ale protecției pentru pertussis, relevanța clinică a acestor observații rămâne să fie pe deplin înțeleasă. Cu toate acestea, datele epidemiologice actuale privind boala pertussis după implementarea imunizării materne dTpa nu sugerează nicio relevanță clinică a acestei interferențe imune.

Eficacitatea în protecția împotriva pertussis la sugarii născuți de femei vaccinate în timpul sarcinii

Eficacitatea vaccinului (EV) Boostrix sau Boostrix-IPV a fost evaluată în trei studii observaționale, în Marea Britanie, Spania și Australia. Vaccinul a fost administrat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină pentru a proteja sugarii sub vârsta de 3 luni împotriva pertussis, ca parte a unui program de vaccinare maternă.

Detalii privind fiecare studiu și rezultatele sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6: EV împotriva pertussis pentru sugarii sub vârsta de 3 luni născuți de femei vaccinate cu Boostrix/Boostrix+IPV în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină

Studiu efectuat în:	Vaccin	Design studiu	Eficacitatea vaccinării
Marea Britanie	<i>Boostrix</i> <i>IPV</i>	Retrospectiv, metodă de screening	88% (Î 95%: 79, 93)
Spania	<i>Boostrix</i>	Prospectiv, studiu caz-martor	90,9% (Î 95%: 56,6, 98,1)
Australia	<i>Boostrix</i>	Prospectiv, studiu caz-martor	69% (Î 95%: 13, 89)

Î: interval de încredere

Dacă vaccinarea maternă survine cu două săptămâni înainte de naștere, eficacitatea vaccinului la sugari poate fi mai mică decât valorile din tabel.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Evaluarea proprietăților farmacocinetice nu este necesară la vaccinuri.

5.3 Date preclinice de siguranță

Date cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere

Fertilitatea

Pe baza studiilor convenționale cu privire la fertilitate efectuate la femelele de șobolan și iepure, datele non-clinice obținute cu Boostrix-IPV nu dezvăluie riscuri specifice pentru om.

Sarcină

Datele non-clinice obținute cu Boostrix-IPV nu dezvăluie riscuri specifice pentru om pe baza studiilor convenționale asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolani și iepuri, și, de asemenea, asupra nașterii și toxicității postpartum la șobolani (până la finalizarea perioadei de lactație).

Toxicologie și/sau farmacologie la animale

Datele pre-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind evaluarea siguranței și a toxicității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Mediu 199 (ca stabilizator conținând aminoacizi (inclusiv fenilalanină), săruri minerale (inclusiv sodiu și potasiu), vitamine (inclusiv acid para-aminobenzoic) și alte substanțe)

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvanți, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

După ce este scos din frigider, vaccinul este stabil timp de 8 ore la 21°C. Vaccinul trebuie aruncat dacă nu a fost utilizat în timpul acestei perioade. Aceste informații servesc ca ghid profesioniștilor din domeniul sănătății numai în cazul transportului temporar al vaccinului la această temperatură.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml de suspensie în seringă preumplută (sticlă tip I) prevăzută cu capac protector (cauciuc butilic), cu sau fără ace (în ambalaje de 1 sau 10).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, vaccinul trebuie să ajungă la temperatura camerei, iar apoi trebuie agitat bine pentru a obține o suspensie albă, turbure, omogenă. Înainte de administrare, vaccinul trebuie inspectat vizual pentru a se depista prezența eventualelor particule străine și/sau a unui aspect macroscopic anormal. În eventualitatea constatării oricăreia dintre aceste situații, nu trebuie administrat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8900/2016/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Octombrie 2012

Data reînnoirii autorizației – Aprilie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: <http://www.anm.ro/>