

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ferdigfylt sprøyte:

Boostrix injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

Vaksine mot difteri, tetanus og kikhoste (acellulær, komponent), (adsorbert, redusert innhold av antigener)

Hetteglass:

Boostrix injeksjonsvæske, suspensjon

Vaksine mot difteri, tetanus og kikhoste (acellulær, komponent), (adsorbert, redusert innhold av antigener)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dose (0,5 ml) inneholder:

Difteritoksoid ¹	ikke mindre enn 2 internasjonale enheter (IE) (2,5 Lf)
Tetanustoksoid ¹	ikke mindre enn 20 internasjonale enheter (IE) (5 Lf)
<i>Bordetella pertussis</i> antigener	
Pertussistoksoid ¹	8 mikrogram
Filamentøst hemagglutinin ¹	8 mikrogram
Pertaktin ¹	2,5 mikrogram

¹ adsorbert til aluminiumhydroksid, hydrert (Al(OH) ₃)	0,3 milligram Al ³⁺
og aluminiumfosfat (AlPO ₄)	0,2 milligram Al ³⁺

Vaksinen kan inneholde spor av formaldehyd som er brukt i løpet av produksjonsprosessen (se pkt. 4.3).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Ferdigfylt sprøyte:

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte.

Hetteglass:

Injeksjonsvæske, suspensjon

Boostrix er en uklar hvit suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Boostrix er indisert til boostervaksinasjon mot difteri, tetanus og kikhoste hos barn fra og med fire år og voksne (se pkt. 4.2).

Boostrix er også indisert for passiv beskyttelse mot kikhoste i tidlig spedbarnsfase etter immunisering av mor i løpet av graviditeten (se pkt. 4.2, 4.6 og 5.1).

Bruk av Boostrix skal være basert på offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

En enkel 0,5 ml dose av vaksinen anbefales.

Boostrix kan gis fra 4 år og oppover.

Boostrix skal gis i tråd med offentlige anbefalinger med hensyn til bruk av vaksiner med redusert innhold av difteri-, tetanus- og kikhosteantigener.

Boostrix kan gis til gravide kvinner i andre eller tredje trimester i samsvar med offentlige anbefalinger (se pkt. 4.1, 4.6 og 5.1).

Boostrix kan også gis til ungdom og voksne med ukjent vaksinasjonsstatus eller som er ufullstendig vaksinert mot difteri-, tetanus- og kikhoste som del av en vaksinasjonsserie mot difteri, tetanus og kikhoste. Basert på data hos voksne er det anbefalt å gi to tilleggsdoser av vaksine mot difteri og tetanus en og seks måneder etter den første dosen for å maksimalisere vaksineresponsen mot difteri og tetanus (se pkt. 5.1).

Boostrix kan gis ved mulig tetanus-infisert sår hos personer som tidligere er primærvaksinert med vaksiner inneholdende tetanustoksoid og hvor en booster dose mot difteri og kikhoste er indisert. Tetanus immunglobulin bør gis samtidig med vaksinen i henhold til offentlige anbefalinger.

Gjentatt vaksinasjon mot difteri, tetanus og kikhoste bør gis ved intervaller i samsvar med offisielle anbefalinger (vanligvis 10 år).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Boostrix hos barn under 4 år er ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Boostrix er til dyp intramuskulær injeksjon fortrinnsvis i deltamuskelen (se pkt. 4.4.)

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt.6.1 eller formaldehyd.

Overfølsomhet etter tidligere vaksinasjon mot difteri, tetanus eller kikhoste.

Boostrix er kontraindisert hos personer som har hatt encefalopati av ukjent etiologi innen 7 dager etter tidligere vaksinasjon mot kikhoste. Ved slike situasjoner skal vaksine mot kikhoste ikke gis, men vaksinasjonsskjemaet mot difteri og tetanus skal gjennomføres.

Boostrix skal ikke gis til personer som har hatt forbigående trombocytopeni eller nevrologiske komplikasjoner (for kramper eller hypoton-hyporesponsive episoder, se pkt. 4.4) etter tidligere vaksinasjon mot difteri og/eller tetanus.

Som med andre vaksiner, skal injeksjon av Boostrix utsettes hos personer som har akutt, alvorlig febersykdom. Lett infeksjon er ikke en kontraindikasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før vaksinasjonen skal sykehistorien gjennomgås (spesielt med henblikk på tidligere vaksinasjoner og mulig forekomst av bivirkninger).

Hvis noen av de følgende hendelsene har inntruffet i tidsmessig sammenheng med vaksinasjon mot kikhoste bør det vurderes nøye om flere doser av vaksine mot kikhoste skal gis:

- Feber $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ innen 48 timer etter vaksinasjonen som ikke skyldes andre identifiserbare årsaker.
- Kollaps eller sjokklignende tilstand (hypoton-hyporesponsiv episode) innen 48 timer etter vaksinasjon.
- Vedvarende, utrøstelig gråt som varer ≥ 3 timer innen 48 timer etter vaksinasjon.
- Kramper med eller uten feber innen 3 dager etter vaksinasjon.

Det kan være omstendigheter, som ved høy insidens av kikhoste, hvor potensielle fordeler vil veie tyngre enn mulig risiko.

Som ved enhver vaksineringsmåling må forholdet mellom nytte og risiko ved å vaksinere med Boostrix eller å utsette vaksineringsoverveies nøye hos barn som nylig har fått eller opplever progresjon av en alvorlig neurologisk sykdom.

Som med alle injiserbare vaksiner skal alltid overvåkning finne sted og hensiktsmessig medisinsk behandling være lett tilgjengelig i tilfelle en sjelden anafylaktisk reaksjon oppstår etter injeksjon av vaksinen.

Boostrix skal gis med forsiktighet til personer med trombocytopeni (se pkt. 4.3) eller blødningsforstyrrelser, da blødning kan oppstå etter en intramuskulær injeksjon hos disse personene. Press hardt på injeksjonsstedet (uten å gni) i minst to minutter.

Boostrix skal ikke under noen omstendigheter injiseres intravaskulært.

Sykehistorie eller familiehistorie som omfatter krampeanfallet og familiehistorie som omfatter bivirkninger etter DTP-vaksinasjon utgjør ikke kontraindikasjoner.

Humant immunsviktvirus (HIV)-infeksjon anses ikke for å være en kontraindikasjon. Den forventede immunologiske respons kan muligens ikke oppnås etter vaksinasjon av immunsupprimerte pasienter.

Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før, enhver vaksineringsmåling spesielt hos ungdom som en psykisk reaksjon på injeksjonen. Dette kan etterfølges av flere neurologiske tegn som forbigående visuelle forstyrrelser, parestesi og tonisk-kloniske bevegelser i ben og/eller armer når man kommer til seg selv igjen. Det er viktig at prosedyrer er på plass slik at man unngår skader ved besvimelser.

Som med alle vaksiner, er det mulig at en beskyttende immunrespons ikke oppnås hos alle vaksinerte.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk med andre vaksiner og immunoglobuliner

Boostrix kan gis samtidig med vaksine mot humant papillomavirus uten noen klinisk relevant påvirkning av antistoffresponsen mot noen av komponentene i de to vaksinene.

Boostrix kan gis samtidig med meningokokk serogrupper A, C, W-135 og Y (MenACWY) konjugatvaksiner. Kliniske studier på forsøkspersoner fra 9 til 25 år viste at immunrespons mot stivkrampe-, difteri- og meningokokkantigener ikke ble påvirket. Lavere geometriske gjennomsnittskonsentrasjoner (GMCer) ble observert for kikhosteantigener; disse dataene indikerer imidlertid ikke kliniske relevant interferens.

Boostrix kan gis samtidig med ikke-adjuvanert inaktiverte sesonginfluensavaksiner. Når Boostrix ble samtidig administrert med en trivalent inaktivert influensavaksine til forsøkspersoner i alderen 19 til 64 år, viste klinisk data at immunresponsene til stivkrampe-, difteri-, kikhoste- (PT) og influensa-antigener var upåvirket. Lavere GMCer ble observert for kikhoste filamentøst hemagglutinin- (FHA) og pertaktin- (PRN) antigener; disse dataene tyder imidlertid ikke på klinisk relevant interferens. Ingen forskjeller ble observert i en forhåndsdefinert forsøkskohort når vaksinene ble gitt samtidig eller separat til forsøkspersoner i alderen 65 år eller eldre.

Boostrix kan gis samtidig med ikke-levende herpes zostervaksiner. Klinisk data hos forsøkspersoner i alderen 50 år eller eldre viste at immunresponsene til stivkrampe-, difteri-, PT-, FHA- og herpes zoster-antigener var upåvirket. Lavere GMCer ble observert for det PRN-antigenet; disse dataene tyder imidlertid ikke på klinisk relevant interferens.

Samtidig administrering av Boostrix med andre vaksiner eller immunoglobulin har ikke vært studert. Det er usannsynlig at samtidig administrering med andre inaktiverte vaksiner eller immunoglobuliner vil forårsake klinisk relevant interferens med immunresponsen.

I følge generelt akseptert vaksinasjonspraksis og anbefalinger, hvis det anses som nødvendig kan Boostrix gis samtidig med andre vaksiner eller immunoglobulin, men på forskjellige injeksjonssteder.

Samtidig bruk av immunsuppressiv behandling

Som med andre vaksiner vil muligens tilstrekkelig immunologisk respons ikke oppnås hos pasienter som mottar immunsupprimerende behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Boostrix kan brukes i andre eller tredje trimester av graviditeten i samsvar med offentlige anbefalinger.

For data relatert til forebygging av kikhoste hos spebarn født av kvinner som er vaksinert i løpet av graviditeten, se pkt. 5.1.

Sikkerhetsdata fra en randomisert kontrollert klinisk studie (341 graviditetsutfall) og fra en prospektiv observasjonsstudie (793 graviditetsutfall) hvor Boostrix ble gitt til gravide kvinner i løpet av tredje trimester har ikke vist at vaksinen har noen innvirkning på graviditeten eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet.

Sikkerhetsdata fra prospektive kliniske studier om bruk av Boostrix eller Boostrix Polio i første og andre trimester i graviditeten er ikke tilgjengelige.

Data fra overvåkning etter markedsføring hvor gravide kvinner fikk Boostrix eller Boostrix Polio (dTpa-IPV-vaksine) i tredje eller andre trimester har ikke vist at vaksinen har noen innvirkning på graviditeten eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet.

Som ved andre inaktiverte vaksiner forventer man ikke at vaksinasjon med Boostrix i noe trimester under graviditet vil skade fosteret.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, fosterutvikling, fødsel eller utvikling etter fødsel (se pkt. 5.3).

Amming

Effekten av vaksinasjon med Boostrix hos kvinner som ammer er ikke undersøkt. Ettersom Boostrix inneholder toksoider eller inaktiverte antigener forventes det likevel ingen risiko for spedbarn som ammer. Fordelene kontra risikoen ved vaksinasjon med Boostrix hos ammende kvinner bør vurderes grundig av lege.

Fertilitet

Det er ingen humandata fra prospektive kliniske studier tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på fertilitet hos kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Boostrix har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen som er vist nedenfor er basert på data fra kliniske studier hvor Boostrix ble gitt til 839 barn (fra 4 til 8 år) og 1931 voksne, ungdom og barn (fra 10 til 76 år) (Tabell 1).

De vanligste bivirkningene etter vaksinasjon med Boostrix i begge grupper var lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte, rødhet og hevelse) som ble rapportert av 23,7-80,6% av de vaksinerte i hver studie. Disse bivirkningene begynte vanligvis i løpet av de første 48 timene etter vaksinasjon. Alle forsvant uten sekvele.

Liste over bivirkninger

Bivirkninger som ble rapportert er listet opp etter følgende frekvens:

Frekvensene er rapportert som:

Svært vanlige:	($\geq 1/10$)
Vanlige:	($\geq 1/100$ og $< 1/10$)
Mindre vanlige:	($\geq 1/1000$ og $< 1/100$)
Sjeldne:	($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$)
Svært sjeldne:	($< 1/10\ 000$)

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

- **Kliniske studier**

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i kliniske studier med Boostrix

System Organ Klasse	Frekvens	Bivirkninger	
		Personer i alderen 4-8 år (N=839)	Personer i alderen 10-76 år (N=1931)
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	Mindre vanlige	øvre luftveisinfeksjoner	øvre luftveisinfeksjoner, faryngitt
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>	Mindre vanlige		lymfadenopati
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>	Vanlige	manglende appetitt	
<u>Psykiatriske lidelser</u>	Svært vanlige	irritabilitet	
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Svært vanlige	søvnighet	hodepine
	Vanlige	hodepine	svimmelhet
	Mindre vanlige	svekket oppmerksomhet	Synkope
<u>Øyesykdommer</u>	Mindre vanlige	konjunktivitt	
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>	Mindre vanlige		Hoste
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	Vanlige	diaré, oppkast, gastrointestinale sykdommer	kvalme, gastrointestinale sykdommer
	Mindre vanlige		diare, oppkast
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>	Mindre vanlige	utslett	økt svetteutskillelse, kløe, utslett
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>	Mindre vanlige		artralgi, myalgi, stivhet i ledd, stivhet i muskler og skjelett
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	Svært vanlige	reaksjoner på injeksjonsstedet (rødhet og/eller hevelse), smerte på injeksjonsstedet, tretthet	reaksjoner på injeksjonsstedet (rødhet og/eller hevelse), utilpasshet, tretthet, smerte på injeksjonsstedet
	Vanlige	feber ($\geq 37,5$ °C inkludert feber $> 39,0$ °C), stor	feber ($\geq 37,5$ °C), reaksjoner på

		hevelse av den ekstremiteten hvor vaksinen er injisert (noen ganger også i nærliggende ledd)	injeksjonsstedet (klump på injeksjonsstedet og steril absess)
	Mindre vanlige	andre reaksjoner på injeksjonsstedet (som hardhet), smerte	feber (>39,0 °C), influensaliknende sykdom, smerte

Reaktogenisitet etter gjentatt dose

Data fra 146 personer antyder at det kan være en liten økning i lokal reaktogenisitet (smerte, rødhet hevelse) ved gjentatt vaksinering ifølge et 0, 1, 6 måneders skjema hos voksne (> 40 år).

Data antyder at individer som har blitt primærvaksinert med DTP-vaksine som barn kan ved en andre booster dose få en økning i lokal reaktogenisitet.

- **Overvåking etter markedsføring:**

Siden disse hendelsene er spontanrapportert, er det ikke mulig å gi et pålitelig estimat av frekvensen.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert med Boostrix etter markedsføring.

<i>System Organ Klasse</i>	<i>Frekvens</i>	<i>Bivirkninger</i>
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>	ukjent	allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	ukjent	hypoton-hyporesponsive episoder, kramper (med og uten feber)
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>	ukjent	urtikaria, angioødem
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	ukjent	asteni

Etter injeksjon av vaksine som inneholder tetanustoksoid, har det i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert om bivirkninger i det sentrale og i det perifere nervesystemet, inkludert ascenderende paralyse eller til og med respiratorisk paralyse (for eksempel Guillain-Barrés syndrom).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tilfeller av overdosering er rapportert ved overvåking etter markedsføring. Bivirkninger som ble rapportert etter overdose var liknende de som ble rapportert ved normal vaksineadministrering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Bakterievaksiner, kikhostevaksiner, ATC-kode: J07A J52

Immunrespons

Omtrent en måned etter vaksinasjon med Boostrix ble følgende seroproteksjons-/seropositivetsrater vist (Tabell 3):

Tabell 3: Immunrespons hos barn, ungdom og voksne

Antigen	Respons ⁽¹⁾	Voksne og ungdom fra 10 år og eldre ATP ⁽²⁾ N=1694 (% vaksinerte)	Barn fra alder 4 år og eldre ATP ⁽²⁾ N=415 (% vaksinerte)
Difteri	≥ 0,1 IE/ml	97,2%	99,8%
Tetanus	≥ 0,1 IE/ml	99,0%	100,0%
Kikhoste:			
- Pertussistoksoïd		97,8%	99,0%
- Filamentøst hemagglutinin	≥ 5 EL.U/ml	99,9%	100,0%
- Pertaktin		99,4%	99,8%

⁽¹⁾Respons: Hvor, etter et spesifisert tidspunkt, en konsentrasjon av antistoff mot difteri og tetanus ≥ 0,1 IE/ml ble ansett som beskyttende (seroproteksjon) og en konsentrasjon av antistoff mot kikhoste ≥ 5 EL.U/ml ble ansett som seropositiv.

⁽²⁾ ATP: "According to protocol" = i henhold til protokoll – inkluderer alle kvalifiserte personer som hadde fått en enkel dose med Boostrix og immunogenisitetsdata for minst et av antigenene var tilgjengelig ved det spesifiserte tidspunktet.

N: minimum antall deltakere med tilgjengelig data for hvert antigen

Hos ungdommer og voksne har sammenlignende studier vist at én måned etter vaksinasjon er antistofftitre mot difteri likeverdige med titre etter voksen-type Td-vaksine med samme antigeninnhold som i Boostrix. Det ble sett lavere antistofftitre mot tetanus sammenlignet med voksen-type Td- vaksiner.

Som med andre voksen-type Td-vaksiner induserer Boostrix høyere antistofftitre både mot difteri og tetanus hos barn og ungdom enn hos voksne.

Varighet av immunrespons

Tre til 3,5 år, 5 til 6 år og 10 år etter første vaksinasjon med Boostrix ble følgende seroproteksjons-/seropositivetsrater observert hos personer som ble vaksinert i henhold til protokoll (ATP¹) (Tabell 4):

Tabell 4: Persistens av immunrespons hos barn, ungdom og voksne

Antigen	Respons ⁽²⁾	Voksne og barn fra 10 år og eldre						Barn fra 4 år og eldre	
		(% av de vaksinerte)						(% av de vaksinerte)	
		3-3,5 års persistens		5 års persistens		10 års persistens		3-3,5 års persistens	5 til 6 års persistens
		Voksne ⁽³⁾ (N=309)	Barn ⁽³⁾ (N=261)	Voksne ⁽³⁾ (N=232)	Barn ⁽³⁾ (N=250)	Voksne ⁽³⁾ (N=158)	Barn ⁽³⁾ (N=74)	(N=118)	(N=68)
Difteri	≥ 0,1 IE/ml	71,2%	91,6%	84,1%	86,8%	64,6%	82,4%	97,5 %	94,2 %
	≥ 0,016 IE/ml ⁽⁴⁾	97,4%	100%	94,4%	99,2%	89,9%	98,6%	100 %	Ikke bestemt
Tetanus	≥ 0,1 IE/ml	94,8%	100%	96,2%	100%	95,0%	97,3%	98,4 %	98,5 %
Kikhoste	≥ 5 EL.U/ml	90,6%	81,6%	89,5%	76,8%	85,6%	61,3%	58,7 %	51,5 %
Pertussistoksoid									
Filamentøst hemagglutinin		100%	100%	100%	100%	99,4%	100%	100 %	100 %
Pertaktin		94,8%	99,2%	95,0%	98,1%	95,0%	96,0%	99,2 %	100 %

⁽¹⁾ATP:” According to protocol” = i henhold til protokoll – inkluderer alle kvalifiserte personer som hadde fått en enkel dose med Boostrix og immunogenisitetsdata for minst ett av antigenene var tilgjengelig ved det spesifiserte tidspunktet.

⁽²⁾Respons: ved et spesifikt tidspunkt, hvor konsentrasjon av antistoff mot difteri og tetanus ≥ 0,1 IE/ml ble ansett som beskyttende (seroproteksjon) og at konsentrasjon av antistoff mot kikhoste ≥ 5 EL.U/ml ble ansett som seropositivt.

⁽³⁾Betegnelsen ‘voksen’ og ‘barn’ gjenspeiler den alder hvor personene fikk sin første vaksinasjon med Boostrix.

⁽⁴⁾Prosentandel vaksinerte med konsentrasjoner av antistoff assosiert med beskyttelse mot sykdom (≥ 0,1 IE/ml i ELISA test eller ≥ 0,016 IE/ml i en *in vitro* Verocelle nøytraliserings-test).

N = minimum antall personer med tilgjengelig data for hvert antigen

Beskyttelseseffekt mot kikhoste

Kikhosteantigenene i Boostrix er de samme som er integrert i den kombinerte, acellulære barnevaksinen mot blant annet kikhoste (Infanrix), hvor effekten etter primærvaksinasjon er vist i en husholds-kontaktstudie. Etter vaksinasjon med Boostrix var antistofftitrene høyere for alle tre kikhostekomponentene enn det som ble observert i husholds-kontaktstudien. Basert på disse sammenligningene vil Boostrix kunne gi beskyttelse mot kikhoste, men graden og varigheten av beskyttelse av vaksinen er imidlertid ikke avklart.

Passiv beskyttelse mot kikhoste hos spedbarn (under 3 måneders alder) født av mødre vaksinert i løpet av graviditeten

I en randomisert, cross-over, placebo-kontrollert studie, viste spedbarn født av mødre vaksinert med Boostrix (dTpa-gruppe; N=291) i ukene 27-36 av graviditeten høyere antistoffkonsentrasjoner mot kikhoste i navlestrengblod ved fødsel sammenlignet mot placebo (kontrollgruppe; N=292). Geometriske gjennomsnittskonsentrasjoner i navlestrengblod av antistoffene mot kikhosteantigenene PT, FHA og PRN var 46,9, 366,1 og 301,8 IE/ml i dTpa-gruppen og 5,5, 22,7 og 14,6 IE/ml i kontrollgruppen. Dette tilsvarer antistoff-titre som er 8, 16 og 21 ganger høyere i navlestrengblod hos spedbarn født av vaksinerte mødre sammenlignet mot kontroller. Disse antistoff-titrene kan gi passiv beskyttelse mot kikhoste, som vist i observasjonseffekt-studier.

Immunogenisitet hos spedbarn og småbarn født av mødre vaksinert i løpet av graviditeten

Immunogenisiteten av Infanrix hexa (difteri, stivkrampe, kikhoste, inaktivert poliovirus, *Haemophilus influenzae* type b konjugatvaksine) hos spedbarn og småbarn født av friske mødre vaksinert med Boostrix i ukene 27-36 av graviditeten, ble undersøkt i to kliniske studier.

Infanrix hexa ble gitt samtidig med en 13-valent pneumokokk konjugatvaksine til spedbarn som primærvaksinering (n=268), og til de samme spedbarna/småbarna fra 11 til 18 måneder som boosterdose (n=229).

Immunologiske data etter primærvaksinasjon og etter boosterdose viste at vaksinasjon av mødre med Boostrix ikke gav noen klinisk relevant interferens på spedbarnets og småbarnets respons mot difteri, stivkrampe, hepatitt B, inaktivert poliovirus, *Haemophilus influenzae* type b eller pneumokokkantigener.

Lavere antistoffkonsentrasjoner mot kikhosteantigener etter primærvaksinasjon (PT, FHA og PRN) og etter boosterdose (PT, FHA) ble observert hos spedbarn og småbarn født av mødre vaksinert med Boostrix i løpet av graviditeten. Økningen i konsentrasjon av kikhosteantistoffer fra pre-booster til 1 måned post-booster tidspunktet var i samme område for spedbarn og småbarn med mødre vaksinert med Boostrix eller med placebo, noe som demonstrerer effektiv priming av immunsystemet. I fravær av et korrelat til beskyttelse mot kikhoste er den kliniske relevansen av disse observasjonene ikke kjent. Tilgjengelige epidemiologiske data på kikhostesykdom etter implementering av dTpa-immunisering av mødre, antyder imidlertid ingen klinisk relevans for denne immuninterferensen.

Beskyttelseseffekt mot kikhoste hos spedbarn født av kvinner vaksinert i løpet av graviditeten

Vaksineeffekt (VE) av Boostrix eller Boostrix Polio ble evaluert i tre observasjonsstudier i Storbritannia, Spania og Australia. Vaksinen ble gitt i tredje trimester av graviditeten for å beskytte spedbarn under 3 måneder mot kikhoste, som en del av et mødrevaksinasjonsprogram.

Detaljer om hvert studiedesign og resultater er vist i tabell 5.

Tabell 5: VE mot kikhoste for spedbarn under 3 måneder født av mødre vaksinert med Boostrix/Boostrix Polio i løpet av tredje trimester av graviditeten.

Studielokasjon	Vaksine	Studiedesign	Vaksineeffekt
Storbritannia	Boostrix Polio	Retrospektiv, screeningmetode	88% (95% CI: 79, 93)
Spania	Boostrix	Prospektiv, "matched case-control"	90.9% (95% CI: 56.6, 98.1)
Australia	Boostrix	Prospektiv, "matched case-control"	69% (95% CI: 13, 89)

KI: konfidensintervall

Hvis vaksinasjon av mor skjer mindre enn to uker før fødselen, kan vaksineeffekten for spedbarnet være lavere enn tallene i tabellen.

Immunrespons etter en repeterende dose med Boostrix

Immunogenisiteten av Boostrix gitt 10 år etter en tidligere boosterdose med en vaksine med redusert antigeninnhold av difteri-, tetanus og acellulær kikhoste har blitt vurdert. En måned etter vaksinasjon var > 99 % av personene beskyttet mot difteri og tetanus og seropositive mot kikhoste.

Immunrespons hos deltakere uten tidligere eller med ukjent vaksinasjonshistorie

Etter administrering av en dose Boostrix til 83 ungdommer i alder 11 til 18 år uten tidligere vaksinasjon mot kikhoste og ingen vaksinasjon mot difteri og tetanus de siste 5 år, var alle deltakerne beskyttet mot tetanus og difteri. Etter en dose varierte seropositivitetsraten mellom 87 % og 100 % for de ulike kikhosteantigene.

Etter administrering av en dose Boostrix til 139 voksne ≥ 40 år som ikke hadde fått difteri eller tetanus vaksine i løpet av de siste 20 år, var mer enn 98,5 % seropositive for alle tre kikhosteantigene og henholdsvis 81,5 % og 93,4 % var beskyttet mot difteri og tetanus. Etter administrering av ytterligere to doser 1 og 6 måneder etter den første var 100 % seropositive for alle tre kikhosteantigene og seroproteksjonsratene for difteri og tetanus nådde henholdsvis 99,3 % og 100 %.

Immunrespons og sikkerhetsprofil hos forsøkspersoner under aktiv behandling for obstruktive lungesykdommer

Sikkerheten og immunogenisiteten av Boostrix er blitt evaluert i en deskriptiv metaanalyse-studie som kombinerer data fra 222 forsøkspersoner ≥ 18 års alder som er vaksinert med Boostrix mens de fikk behandling for obstruktiv lungesykdom som astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Én måned etter Boostrix vaksinasjon var immunresponsen mot difteri og tetanus antigener målt i seroproteksjonsrater ($\geq 0,1$ IE/ml) henholdsvis 89,0 % og 97,2 %, og mot kikhoste var boosterresponsen 78,3 %, 96,1 % og 92,2 % mot henholdsvis kikhostetoksoid [PT], filamentøs haemagglutinin [FHA] og pertaktin [PRN]. Disse resultatene var i tråd med responsen som ble oppnådd i den generelle voksne befolkningen og med en lignende sikkerhetsprofil.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Evaluerings av farmakokinetiske egenskaper er ikke påkrevd for vaksiner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksisitet

Fertilitet

Prekliniske data med Boostrix indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av fertilitet i rotter og kaniner.

Graviditet

Prekliniske data med Boostrix indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av fosterutvikling i rotter og kaniner, og også fødsel og postnataltoksitet i rotter (opp til slutten av dieperioden).

Dyretoksikologi og/eller farmakologi

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhet og.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker.

For adjuvans, se punkt 2.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Stabilitetsdata indikerer at Boostrix er stabil ved temperaturer opp til 37 °C i 7 dager. Ved slutten av denne perioden skal vaksinen kastes eller brukes. Disse data er kun ment som veiledning til helsepersonell ved tilfeller med midlertidige temperaturavvik.

Må ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte:

0,5 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en sprøytetempelpropp (butylgummi) og med en kanylehet i gummi. Pakningsstørrelser på 1 og 10, med eller uten kanyler.

Hetteglass:

0,5 ml suspensjon i et hetteglass (type I glass) med en propp (butylgummi). Pakningsstørrelser på 1 og 10.

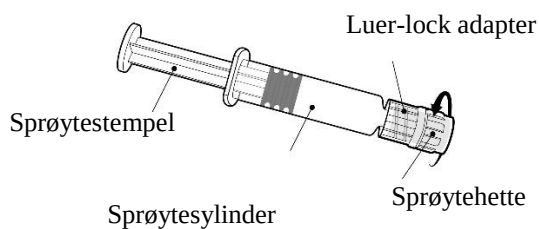
Kanyleheten og sprøytetempelproppen av gummi på den ferdigfylte sprøyten og proppen på hetteglasset er laget av syntetisk gummi.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

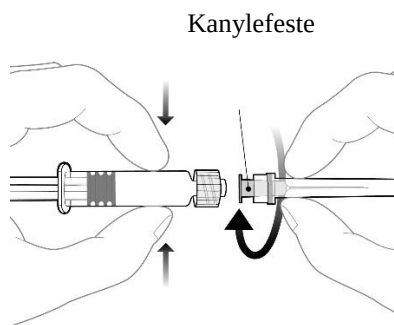
Vaksinen må få romtemperatur og må ristes godt for å oppnå en homogen, uklar, hvit suspensjon og undersøkes visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller fysikalske forandringer før bruk. Dersom slike forandringer oppdages, skal vaksinen ikke brukes.

Instruksjoner for den ferdigfylte sprøyten:



Hold alltid i sprøytesylindren, ikke i sprøytetempelet.

Skruløs sprøyteheten ved å skru den mot klokken.



Fest kanylen til sprøyten ved å koble den til luer-lock adapteret og dreie en kvart omdreining med klokken til du kjenner at den låses.

Ikke trekk sprøytetempelet ut av sprøytesylindren. Hvis det skjer, skal vaksinen ikke administreres.

Destruksjon:

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen
0319 Oslo
Tlf: 22 70 20 00

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

00-2896

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.12.2000
Dato for siste fornyelse: 03.08.2009

10. OPPDATERINGSDATO

25.08.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk.