

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Boostrix, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki, cjepivo protiv difterije, tetanusa i pertusisa (nestanično, komponentno), adsorbirano, smanjenog(ih) sadržaja antigena

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) sadrži:

Toksoid difterije <sup>1</sup>	ne manje od 2 internacionalne jedinice (IU) (2,5 Lf)
Toksoid tetanusa <sup>1</sup>	ne manje od 20 internacionalnih jedinica (IU) (5 Lf)
Antigene bakterije <i>Bordetella pertussis</i>	
Toksoid pertusisa <sup>1</sup>	8 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin <sup>1</sup>	8 mikrograma
Pertaktin <sup>1</sup>	2,5 mikrograma

<sup>1</sup> adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,3 miligrama Al<sup>3+</sup>  
i aluminijev fosfat (AlPO<sub>4</sub>) 0,2 miligrama Al<sup>3+</sup>

Cjepivo može sadržavati tragove formaldehida koji se koristi u postupku proizvodnje (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Boostrix je mutna bijela suspenzija.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Boostrix je indiciran za docjepljivanje protiv difterije, tetanusa i pertusisa u osoba od navršene četiri godine nadalje (vidjeti dio 4.2).

Boostrix je također indiciran za pasivnu zaštitu protiv pertusisa u ranoj dojenačkoj dobi nakon imunizacije majke tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.2, 4.6 i 5.1).

Primjena cjepiva Boostrix treba se temeljiti na službenim preporukama.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučuje se jedna doza cjepiva od 0,5 ml.

Boostrix se može primijeniti u osoba od navršene četiri godine nadalje. Boostrix treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama i/ili lokalnom praksom kod primjene cjepiva sa smanjenim sadržajem antigena difterije, tetanusa i pertusisa.

Boostrix se može primijeniti adolescentima i odraslim osobama čiji je cjepni status nepoznat ili koji nisu primili sve doze cjepiva protiv difterije, tetanusa i pertusisa u sklopu programa imunizacije protiv tih bolesti. Na temelju podataka prikupljenih u odraslih, preporučuje se primijeniti dvije dodatne doze cjepiva koje sadrži komponente difterije i tetanusa, mjesec dana i šest mjeseci nakon prve doze, kako bi se postigao željeni odgovor na cjepivo protiv difterije i tetanusa (vidjeti dio 5.1).

Boostrix se može primijeniti trudnicama tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće, u skladu sa službenim preporukama (vidjeti dijelove 4.1, 4.6 i 5.1).

Boostrix se također može upotrijebiti za zbrinjavanje ozljeda kod kojih postoji opasnost od infekcije tetanusom u osoba koje su prethodno primile sve doze cjepiva s toksoidom tetanusa u sklopu primarne imunizacije i za koje je indicirano docjepljivanje protiv difterije i pertusisa. Istodobno treba primijeniti i imunoglobulin protiv tetanusa, u skladu sa službenim preporukama.

Cijepljenje protiv difterije, tetanusa i pertusisa treba ponavljati u intervalima koje propisuju službene preporuke (obično svakih 10 godina).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Boostrix u djece mlađe od 4 godine nisu ustanovljene.

#### Način primjene

Boostrix je namijenjen za primjenu dubokom intramuskularnom injekcijom, po mogućnosti u deltoidni mišić (vidjeti dio 4.4).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na formaldehid.

Preosjetljivost nakon prethodne primjene cjepiva protiv difterije, tetanusa ili pertusisa.

Boostrix je kontraindiciran ako je kod osobe nastupila encefalopatija nepoznate etiologije unutar 7 dana od prethodnog cijepljenja cjepivom koje sadrži komponentu pertusisa. U tom slučaju treba prekinuti cijepljenje protiv pertusisa i nastaviti cijepljenje cjepivima protiv difterije i tetanusa.

Boostrix se ne smije primijeniti u osoba koje su nakon prethodnog cijepljenja protiv difterije i/ili tetanusa doživjele prolaznu trombocitopeniju ili neurološke komplikacije (za konvulzije ili hipotonično-hiporesponzivne epizode vidjeti dio 4.4).

Kao i kod svakog cjepiva, primjenu cjepiva Boostrix treba odgoditi u osoba s teškom akutnom bolešću praćenom vrućicom. Prisutnost lakše infekcije nije kontraindikacija za cijepljenje.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Prije cijepljenja potrebno je provjeriti medicinsku dokumentaciju cijepljenika (posebice u svezi s prethodnim cijepljenjima i mogućim nuspojavama).

Ako se u razdoblju koje se može vremenski povezati s primjenom cjepiva koje sadrži komponentu pertusisa pojavila neka od nuspojava navedenih u nastavku, odluku o primjeni daljnjih doza cjepiva koja sadrže komponentu pertusisa treba pažljivo razmotriti:

- tjelesna temperatura  $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$  unutar 48 sati nakon cijepljenja, za koju se ne može utvrditi nijedan drugi uzrok
- kolaps ili stanje nalik na šok (hipotonično-hiporesponzivna epizoda) unutar 48 sati nakon cijepljenja
- trajan, neutješan plač koji traje  $\geq 3$  sata, a javlja se unutar 48 sati nakon cijepljenja
- konvulzije (praćene vrućicom ili bez nje) koje se javljaju unutar 3 dana nakon cijepljenja

Postoje okolnosti, kao što je visoka incidencija pertusisa, kada potencijalne koristi cijepljenja nadmašuju moguće rizike primjene.

Kao i kod svakog drugog cijepljenja, potrebno je pažljivo razmotriti omjer rizika i koristi imunizacije cjepivom Boostrix u odnosu na odgodu cijepljenja ako je kod djeteta došlo do razvoja ili pogoršanja teškog neurološkog poremećaja.

Kao i kod svih cjepiva koja se primjenjuju injekcijom, uvijek je potrebno osigurati dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora u slučaju rijetke anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Boostrix treba primijeniti uz oprez u osoba s trombocitopenijom (vidjeti dio 4.3) ili poremećajem krvarenja jer nakon intramuskularne primjene u tih osoba može doći do krvarenja. Ako je u skladu sa službenim preporukama, u tih se osoba cjepivo može primijeniti i supkutano. U oba načina primjene, mjesto injiciranja treba čvrsto pritisnuti (bez trljanja) i držati tako najmanje dvije minute.

Boostrix se ni pod kojim uvjetima ne smije primijeniti intravaskularno.

Konvulzije u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi te nuspojave nakon cijepljenja cjepivom protiv difterije, tetanusa i pertusisa u obiteljskom anamnezi ne predstavljaju kontraindikacije.

Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) ne smatra se kontraindikacijom. Očekivani imunološki odgovor može izostati nakon cijepljenja imunosuprimiranih osoba.

Nakon ili čak prije bilo kojeg cijepljenja može doći do sinkope (nesvjestice) kao psihogenog odgovora na ubod iglom, osobito u adolescenata. Nju tijekom oporavka može pratiti nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazne smetnje vida, parestezija i toničko-kloničke kretnje ekstremiteta. Važno je da postoje utvrđene procedure kako bi se izbjegle ozljede prilikom nesvjestice.

Kao i kod drugih cjepiva, zaštitni imunološki odgovor možda se neće postići u svih cijepljenih osoba.

#### *Pomoćne tvari*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

#### *Sljedivost*

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Primjena s drugim cjepivima ili imunoglobulinima

Boostrix se može primijeniti istodobno s cjepivom protiv humanog papiloma virusa bez klinički značajnih učinaka na odgovor u vidu nastanka protutijela na bilo koju od komponenti bilo kojega od tih dvaju cjepiva.

Boostrix se može primijeniti istodobno s konjugiranim cjepivima protiv meningokoka seroloških skupina A, C, W-135 i Y (MenACWY). Klinička ispitivanja provedena u ispitanika u dobi od 9 do 25 godina pokazala su da nije bilo utjecaja na imunološki odgovor na antigene tetanusa, difterije i meningokoka. Za antigene pertusisa opažene su niže geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela; međutim, ti podaci ne ukazuju na klinički značajnu interferenciju.

Boostrix se može primijeniti istodobno s neadjuvantiranim, inaktiviranim cjepivima protiv sezonske gripe. Kad se Boostrix primijenio istodobno s trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv gripe u ispitanika u dobi od 19 do 64 godine, klinički podaci pokazali su da nije bilo utjecaja na imunološke odgovore na antigene tetanusa, difterije, toksoida pertusisa te gripe. Za antigene pertusisa filamentozni hemaglutinin i pertaktin opažene su niže geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela; međutim, ti podaci ne ukazuju na klinički značajnu interferenciju. Nisu opažene razlike u unaprijed definiranoj eksploracijskoj kohorti kada su ta cjepiva primijenjena istodobno ili odvojeno u ispitanika u dobi od 65 ili više godina.

Boostrix se može primijeniti istodobno s neživim cjepivom protiv herpesa zoster. Klinički podaci prikupljeni od ispitanika u dobi od 50 ili više godina pokazali su da nije bilo utjecaja na imunološke odgovore na antigene tetanusa, difterije, toksoida pertusisa, filamentoznog hemaglutinina i herpesa zoster. Za pertaktin su opažene niže geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela; međutim, ti podaci ne ukazuju na klinički značajnu interferenciju.

Istodobna primjena cjepiva Boostrix s drugim cjepivima ili imunoglobulinima nije se ispitivala. Nije izgledno da će istodobna primjena s drugim cjepivima ili imunoglobulinima dovesti do klinički značajnih učinaka na imunološki odgovor.

Prema opće prihvaćenoj praksi i preporukama za cijepljenje, ako se istodobna primjena cjepiva Boostrix i drugih cjepiva ili imunoglobulina smatra neophodnom, treba ih primijeniti na različitim mjestima.

### Primjena s imunosupresivnom terapijom

Kao i kod drugih cjepiva, bolesnici liječeni imunosupresivnom terapijom možda neće postići adekvatan imunološki odgovor.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Boostrix se može primijeniti tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće, u skladu sa službenim preporukama.

Za informacije o prevenciji pertusisa u dojenčadi čije su majke cijepljene tijekom trudnoće vidjeti dio 5.1.

Podaci o sigurnosti iz randomiziranog kontroliranog ispitivanja (341 ishod trudnoće) i iz prospektivnog opservacijskog ispitivanja (793 ishoda trudnoće), u kojem se Boostrix primjenjivao trudnicama u trećem tromjesečju trudnoće nisu pokazali štetne učinke cjepiva na trudnoću ni na zdravlje ploda/novorodenčeta.

Nema dostupnih podataka o sigurnosti iz prospektivnih kliničkih ispitivanja primjene cjepiva Boostrix ili Boostrix Polio tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće.

Podatci iz pasivnog praćenja u kojem su trudnice primile Boostrix ili Boostrix Polio (dTpa-IPV cjepivo) u trećem i četvrtom tromjesečju nisu pokazali štetne učinke cjepiva na trudnoću ni na zdravlje ploda/novorođenčeta.

Kao i kod drugih inaktiviranih cjepiva, ne očekuje se da će cijepljenje cjepivom Boostrix naškoditi plodu ni u jednom tromjesečju trudnoće.

## **Dojenje**

Učinak primjene cjepiva Boostrix tijekom dojenja nije se ocjenjivao. Međutim, budući da Boostrix sadrži toksoide ili inaktivirane antigene, ne očekuje se da bi mogao predstavljati rizik za dojenče. Zdravstveni radnici trebaju pažljivo ocijeniti omjer koristi i rizika primjene cjepiva Boostrix u dojilja.

## **Plodnost**

Nema dostupnih podataka o utjecaju na plodnost ljudi iz prospektivnih kliničkih ispitivanja. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na plodnost ženki (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nije izgledno da će cjepivo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### ***Sažetak sigurnosnog profila***

Sigurnosni profil opisan u nastavku temelji se na podacima iz kliničkih ispitivanja u kojima je Boostrix primilo 839 djece (u dobi od 4 do 8 godina) te 1931 odrasla osoba, adolescent i dijete (u dobi od 10 do 76 godina) (Tablica 1).

Najčešće nuspojave nakon primjene cjepiva Boostrix u obje skupine bile su lokalne reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo i oticanje), koje su prijavljene u 23,7 - 80,6% ispitanika u svakom ispitivanju. Te su reakcije obično nastupile unutar prvih 48 sati nakon cijepljenja, a sve su se povukle bez posljedica.

#### ***Tablični prikaz nuspojava***

Prijavljene nuspojave navode se prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često:	( $\geq 1/10$ )
Često:	( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )
Manje često:	( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )
Rijetko:	( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )
Vrlo rijetko:	( $< 1/10\ 000$ )

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

- Klinička ispitivanja

**Tablica 1:** Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima cjepiva Boostrix

<i>Organski sustav</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Nuspojave</i>	
		<i>Ispitanici u dobi od 4 do 8 godina (N=839)</i>	<i>Ispitanici u dobi od 10 do 76 godina (N = 1931)</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>	manje često	infekcija gornjih dišnih putova	infekcija gornjih dišnih putova, faringitis
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	manje često		limfadenopatija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	često	anoreksija	
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	vrlo često	razdražljivost	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	vrlo često	somnolencija	glavobolja
	često	glavobolja	omaglica
	manje često	poremećaji pažnje	sinkopa
<i>Poremećaji oka</i>	manje često	konjunktivitis	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	manje često		kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	često	proljevanje, povraćanje, poremećaji probavnog sustava	mučnina, poremećaji probavnog sustava
	manje često		proljevanje, povraćanje
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	manje često	osip	hiperhidroza, pruritus, osip
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	manje često		artralgija, mialgija, ukočenost zglobova, ukočenost mišića i kostiju
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	vrlo često	reakcije na mjestu injiciranja (poput crvenila i/ili oticanja), bol na mjestu injiciranja, umor	reakcije na mjestu injiciranja (poput crvenila i/ili oticanja), malaksalost, umor, bol na mjestu injiciranja

	često	pireksija (vrućica $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , uključujući vrućicu $> 39,0^{\circ}\text{C}$ ), prošireno oticanje ekstremiteta u koji je cjepivo injicirano (koje ponekad zahvaća i susjedni zglob)	pireksija (vrućica $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), reakcije na mjestu injiciranja (poput mase na mjestu injiciranja i sterilnog apscesa na mjestu injiciranja)
	manje često	ostale reakcije na mjestu injiciranja (poput induracije), bol	pireksija (vrućica $> 39,0^{\circ}\text{C}$ ), bolest nalik gripi, bol

### *Reaktogenost nakon ponovljene primjene*

Podaci prikupljeni u 146 ispitanika ukazuju na moguće blago povećanje lokalne reaktogenosti (bol, crvenilo, oticanje) nakon ponovljenog cijepljenja prema rasporedu primjene u 0., 1. i 6. mjesecu u odraslih osoba (u dobi od  $> 40$  godina).

Podaci upućuju na to da u osoba koje su primile primarnu imunizaciju cjepivom protiv difterije, tetanusa i pertusisa u dječjoj dobi druga doza docjepljivanja može povećati lokalnu reaktogenost.

- **Praćenje nakon stavljanja lijeka u promet**

Budući da su sljedeće nuspojave prijavljene spontano, nije moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost.

**Tablica 2:** Nuspojave cjepiva Boostrix prijavljene tijekom praćenja nakon stavljanja u promet

<i>Organski sustav</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Nuspojave</i>
<b><i>Poremećaji imunološkog sustava</i></b>	nepoznato	alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije
<b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>	nepoznato	hipotonično-hiporesponzivne epizode, konvulzije (praćene vrućicom ili bez nje)
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>	nepoznato	urtikarija, angioedem
<b><i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i></b>	nepoznato	astenija

Nakon primjene cjepiva koja sadrže toksoid tetanusa vrlo su rijetko prijavljene nuspojave u središnjem ili perifernom živčanom sustavu, uključujući uzlaznu paralizu ili čak respiratornu paralizu (npr. Guillain-Barréov sindrom).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Tijekom praćenja nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeni su slučajevi predoziranja. Kada su prijavljene, nuspojave nakon predoziranja bile su slične onima prijavljenima kod uobičajene primjene cjepiva.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Bakterijska cjepiva, cjepiva protiv pertusisa, ATK oznaka: J07AJ52

#### *Imunološki odgovor*

Približno mjesec dana nakon docjepljivanja cjepivom Boostrix zabilježene su sljedeće stope seroprotekcije / seropozitivnosti (Tablica 3).

**Tablica 3:** Imunološki odgovor u djece, adolescenata i odraslih

Antigen	Odgovor <sup>(1)</sup>	Odrasli i adolescenti od navršених 10 godina nadalje PP <sup>(2)</sup> N=1694 (% cijepljenika)	Djeca od navršene 4 godine nadalje PP <sup>(2)</sup> N=415 (% cijepljenika)
<b>Difterija</b>	≥ 0,1 IU/ml	97,2%	99,8%
<b>Tetanus</b>	≥ 0,1 IU/ml	99,0%	100,0%
<b>Pertusis:</b>			
- toksoid pertusisa		97,8%	99,0%
- filamentozni hemaglutinin	≥ 5 EL.U/ml	99,9%	100,0%
- pertaktin		99,4%	99,8%

<sup>(1)</sup>Odgovor: koncentracija protutijela na difteriju i tetanus ≥ 0,1 IU/ml u određenoj vremenskoj točki smatrala se seroprotekcijom, a koncentracija protutijela na pertusis ≥ 5 EL.U/ml seropozitivnošću.

<sup>(2)</sup>PP: Prema protokolu – uključuje sve pogodne ispitanike koji su primili samo jednu dozu docjepljivanja cjepivom Boostrix i za koje su bili dostupni podaci o imunogenosti za najmanje jedan antigen u određenoj vremenskoj točki. N: minimalan broj ispitanika za koje su bili dostupni podaci za svaki pojedini antigen.

Usporedna ispitivanja u adolescenata i odraslih pokazala su da su titri protutijela na difteriju mjesec dana nakon cijepljenja slični onima koji se postižu cjepivima protiv difterije i tetanusa za odrasle koja imaju isti antigenski sastav kao i Boostrix, ali su primijećeni niži titri protutijela na tetanus nego uz cjepiva protiv difterije i tetanusa za odrasle.

Kao i druga cjepiva protiv difterije i tetanusa za odrasle, Boostrix inducira više titre protutijela na difteriju i protutijela na tetanus u djece i adolescenata nego u odraslih.

#### *Trajanje imunološkog odgovora*

U osoba cijepljenih prema protokolu (PP<sup>1</sup>) su od 3 do 3,5 godina, od 5 do 6 godina i 10 godina nakon prvog cijepljenja cjepivom Boostrix zabilježene sljedeće stope seroprotekcije/seropozitivnosti (Tablica 4).



**Tablica 4:** Trajanje imunološkog odgovora u djece, adolescenata i odraslih

Antigen	Odgovor <sup>(2)</sup>	Odrasli i adolescenti od navršениh 10 godina nadalje (% cijepljenika)						Djeca od navršene 4 godine nadalje (% cijepljenika)	
		Imunološki odgovor nakon 3 - 3,5 godina		Imunološki odgovor nakon 5 godina		Imunološki odgovor nakon 10 godina		Imunološki odgovor nakon 3 - 3,5 god.	Imunološki odgovor nakon 5 - 6 god.
		Odrasli <sup>(3)</sup> (N=309)	Adolescenti <sup>(3)</sup> (N=261)	Odrasli <sup>(3)</sup> (N=232)	Adolescenti <sup>(3)</sup> (N=250)	Odrasli <sup>(3)</sup> (N=158)	Adolescenti <sup>(3)</sup> (N=74)	(N=118)	(N=68)
<b>Difterija</b>	≥ 0,1 IU/ml	71,2%	91,6%	84,1%	86,8%	64,6%	82,4%	97,5 %	94,2 %
	≥ 0,016 IU/ml <sup>(4)</sup>	97,4%	100%	94,4%	99,2%	89,9%	98,6%	100 %	nije utvrđen
<b>Tetanus</b>	≥ 0,1 IU/ml	94,8%	100%	96,2%	100%	95,0%	97,3%	98,4 %	98,5 %
<b>Pertusis</b> toksoid pertusisa		90,6%	81,6%	89,5%	76,8%	85,6%	61,3%	58,7 %	51,5 %
filamentozni hemaglutinin	≥ 5 EL.U/ml	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 %

<sup>(1)</sup>PP: Prema protokolu – uključuje sve pogodne ispitanike koji su primili samo jednu dozu docjepljivanja cjepivom Boostrix i za koje su bili dostupni podaci o imunogenosti za najmanje jedan antigen u određenoj vremenskoj točki.

<sup>(2)</sup>Odgovor: koncentracija protutijela na difteriju i tetanus ≥ 0,1 IU/ml u određenoj vremenskoj točki smatrala se seroprotekcijom, a koncentracija protutijela na pertusis ≥ 5 EL.U/ml seropozitivnošću.

<sup>(3)</sup>Pojmovi ‘odrasli’ i ‘adolescenti’ odnose se na dob u kojoj su ispitanici prvi put primili cjepivo Boostrix.

<sup>(4)</sup>Postotak ispitanika koji su imali koncentracije protutijela povezane sa zaštitom od bolesti (≥ 0,1 IU/ml prema imunoenzimskom testu [ELISA] ili ≥ 0,016 IU/ml prema *in vitro* testu neutralizacije na Vero stanicama). N = minimalan broj ispitanika za koje su bili dostupni podaci za svaki pojedini antigen.

#### *Djelotvornost u zaštiti protiv pertusisa*

Antigeni pertusisa sadržani u cjepivu Boostrix sastavni su dio nestaničnog kombiniranog cjepiva protiv pertusisa za djecu (Infanrix), čija je djelotvornost nakon primarnog cijepjenja dokazana u ispitivanju djelotvornosti kod kontakta u domaćinstvu. Titri protutijela na sve tri komponente pertusisa nakon primjene cjepiva Boostrix viši su od onih opaženih u ispitivanju djelotvornosti kod kontakta u domaćinstvu. Prema tim usporedbama, Boostrix bi trebao pružiti zaštitu protiv pertusisa, ali stupanj i trajanje te zaštite nisu utvrđeni.

#### *Pasivna zaštita protiv pertusisa u dojenčadi (mlađe od 3 mjeseca) čije su majke cijepjene tijekom trudnoće*

U randomiziranom, unakrsnom, placebo kontroliranom ispitivanju, prilikom poroda primijećene su više koncentracije protutijela pertusisa u krvi pupkovine kod djece čije su majke cijepjene cjepivom Boostrix između 27. i 36. tjedna trudnoće (dTpa skupina; N=291) u odnosu na placebo (kontrolna skupina; N=292).

Srednje geometrijske koncentracije protutijela u krvi pupkovine protiv PT, FHA i PRN antigena pertusisa bile su 46,9, 366,1 i 301,8 IU / ml u skupini koja je primila dTpa, te 5,5, 22,7 i 14,6 IU / ml u kontrolnoj skupini. To odgovara titrima protutijela koji su 8, 16 i 21 puta veći u krvi pupkovine kod djece čije su majke cijepjene u odnosu na kontrolnu skupinu. Ti titri protutijela mogu pružiti pasivnu zaštitu protiv pertusisa kao što je prikazano u opservacijskim ispitivanjima učinkovitosti.

### *Imunološki odgovor u dojenčadi i male djece čije su majke cijepljene tijekom trudnoće*

Imunogenost cjepiva Infanrix hexa (konjugirano cjepivo protiv difterije, tetanusa, pertusisa, hepatitisa B, inaktiviranog poliovirusa i bakterije *Haemophilus influenzae* tip b) u dojenčadi i male djece čije su zdrave majke cijepljene cjepivom Boostrix između 27. i 36. tjedna trudnoće ocjenjivala se u dvama kliničkim ispitivanjima.

Infanrix hexa primijenjen je istodobno s 13-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom dojenčadi za primarno cijepljenje (n=268); i kao doza docjepljivanja istoj dojenčadi/maloj djeci u dobi od 11 do 18 mjeseci (n=229).

Imunološki podaci nakon primarnog cijepljenja i docjepljivanja nisu ukazali na klinički značajnu interferenciju majčina cijepljenja cjepivom Boostrix s odgovorima dojenčadi i male djece na antigene difterije, tetanusa, hepatitisa B, inaktiviranog poliovirusa, bakterije *Haemophilus influenzae* tip b niti pneumokoka.

U dojenčadi i male djece čije su majke cijepljene cjepivom Boostrix tijekom trudnoće opažene su niže koncentracije protutijela protiv antigena pertusisa nakon primarnog cijepljenja (PT, FHA i PRN) i docjepljivanja (PT, FHA). Multiplikatori povećanja koncentracija antitijela protiv pertusisa od vremenske točke prije docjepljivanja do 1 mjesec nakon docjepljivanja kretali su se u istom rasponu kod dojenčadi i male djece čije su majke tijekom trudnoće primile cjepivo Boostrix i onih čije su majke primile placebo, što dokazuje učinkovitu aktivaciju imunološkog sustava primarnim cijepljenjem. Zbog nedostatka korelata zaštite za pertusis, klinički značaj ovih opažanja tek treba potpuno rasvijetliti. Međutim, trenutni epidemiološki podaci o obolijevanju od pertusisa nakon uvođenja cijepljenja majki cjepivom Boostrix ne upućuju na to da bi ta imunološka interferencija imala ikakav klinički značaj.

### *Učinkovitost u zaštiti protiv pertusisa u dojenčadi čije su majke cijepljene tijekom trudnoće*

Učinkovitost cjepiva Boostrix ili Boostrix Polio ocjenjivala se u trima opservacijskim ispitivanjima, koja su provedena u UK-u, Španjolskoj i Australiji. Cjepivo se primjenjivalo u trećem tromjesečju trudnoće u sklopu programa cijepljenja za majki radi zaštite djece mlađe od 3 mjeseca od pertusisa.

Detaljne informacije o dizajnu i rezultatima svakog od tih ispitivanja navedene su u Tablici 5.

**Tablica 5:** Učinkovitost cjepiva protiv pertusisa u djece mlađe od 3 mjeseca čije su majke u trećem tromjesečju trudnoće primile cjepivo Boostrix/Boostrix Polio:

<b>Lokacija ispitivanja</b>	<b>Cjepivo</b>	<b>Dizajn ispitivanja</b>	<b>Učinkovitost cjepiva</b>
<b>UK</b>	Boostrix Polio	Retrospektivno, metoda probira	88% (95% CI: 79; 93)
<b>Španjolska</b>	Boostrix	Prospektivno ispitivanje usklađenih parova	90,9% (95% CI: 56,6; 98,1)
<b>Australija</b>	Boostrix	Prospektivno ispitivanje usklađenih parova	69% (95% CI: 13; 89)

CI: interval pouzdanosti

Ako majka primi cjepivo unutar dva tjedna prije poroda, učinkovitost cjepiva u djeteta može biti manja od one navedene u tablici.

### *Imunološki odgovor nakon ponovljene primjene cjepiva Boostrix*

Ocjenjivala se imunogenost cjepiva Boostrix primijenjenog 10 godina nakon prethodnog docjepljivanja cjepivom(ima) sa smanjenim sadržajem antigena difterije, tetanusa i nestaničnog pertusisa. Mjesec dana nakon cijepljenja u > 99% cijepljenika utvrđena je seroprotekcija protiv difterije i tetanusa te seropozitivnost protiv pertusisa.

### *Imunološki odgovor u osoba koje prethodno nisu bile cijepljene ili čiji je cjepni status nepoznat*

Nakon primjene jedne doze cjepiva Boostrix u 83 adolescenta u dobi od 11 do 18 godina koji prethodno nisu primili cjepivo protiv pertusisa i koji nisu bili cijepljeni protiv difterije i tetanusa u proteklih 5 godina, svi su cijepljenici ostvarili seroprotekciju protiv tetanusa i difterije. Stopa seropozitivnosti nakon jedne doze kretala se u rasponu od 87% do 100% za različite antigene pertusisa.

Nakon primjene jedne doze cjepiva Boostrix u 139 odraslih osoba u dobi od  $\geq 40$  godina koje nisu primile nijedno cjepivo protiv difterije i tetanusa u proteklih 20 godina, više od 98,5% odraslih bilo je seropozitivno na sva tri antigena pertusisa, dok je njih 81,5% ostvarilo seroprotekciju protiv difterije te 93,4% protiv tetanusa. Nakon primjene dviju dodatnih doza mjesec dana i šest mjeseci nakon prve doze, stopa seropozitivnosti iznosila je 100% za sva tri antigena pertusisa, dok je stopa seroprotekcije protiv difterije i tetanusa dosegla 99,3% odnosno 100%.

### *Imunološki odgovor i sigurnosni profil u osoba koje primaju aktivno liječenje za opstruktivne bolesti dišnih putova*

Sigurnost i imunogenost cjepiva Boostrix ocjenjivala se u deskriptivnoj metaanalizi u kojoj su objedinjeni podaci prikupljeni kod 222 osobe u dobi od  $\geq 18$  godina koje su cijepljenje cjepivom Boostrix tijekom aktivnog liječenja opstruktivne bolesti dišnih putova, kao što su astma ili kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB). Mjesec dana nakon cijepljenja cjepivom Boostrix imunološki odgovori u vidu stope seroprotekcije ( $\geq 0,1$  IU/ml) protiv antigena difterije i tetanusa iznosili su 89,0% odnosno 97,2%, dok su stope odgovora na docjepljivanje protiv antigena pertusisa iznosile 78,3% za toksoid pertusisa (PT), 96,1% za filamentozni hemaglutinin (FHA) te 92,2% za pertaktin (PRN). Ti su rezultati u skladu s odgovorima opaženima u općoj populaciji odraslih osoba, uz sličan sigurnosni profil.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Za cjepiva se ne traži ocjena farmakokinetičkih svojstava.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### **Toksičnost za reproduktivni sustav**

#### *Plodnost*

Neklinički podaci prikupljeni nakon primjene cjepiva Boostrix ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja plodnosti ženki štakora i kunića.

#### *Trudnoća*

Neklinički podaci prikupljeni nakon primjene cjepiva Boostrix ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja razvoja zametka i ploda u štakora i kunića te okota i postnatalne toksičnosti u štakora (do kraja razdoblja laktacije).

### **Toksikologija i/ili farmakologija u životinja**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosti i toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid  
voda za injekcije

Za adjuvanse vidjeti dio 2.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Podaci o stabilnosti ukazuju da je Boostrix stabilan 7 dana kada se čuva pri temperaturi do 37°C. Na kraju tog razdoblja Boostrix treba ili upotrijebiti ili baciti. Ovi su podaci namijenjeni kao smjernice za zdravstvene radnike samo u slučaju privremenog temperaturnog odstupanja.

**Ne zamrzavati.**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) s čepom klipa (butil guma) i gumenim zatvaračem vrha.

Veličine pakiranja od 1 i 10, s ili bez igli.

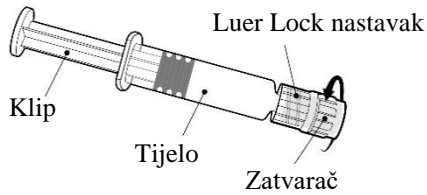
Zatvarač vrha i gumeni čep klipa napunjene štrcaljke izrađeni su od sintetičke gume.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

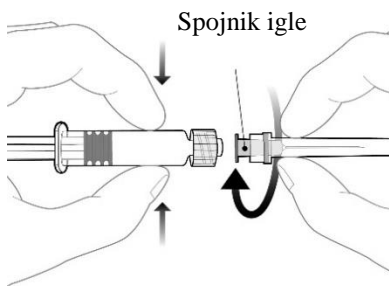
Prije primjene treba pričekati da cjepivo dosegne sobnu temperaturu i dobro ga protresti da bi se dobila homogena, mutna bijela suspenzija. Cjepivo treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li strane čestice i/ili je li promijenilo izgled. Ako se nešto od toga primijeti, nemojte primijeniti cjepivo.

## Upute za napunjenu štrcaljku



Držite štrcaljku za tijelo, a ne za klip.

Odvrnite zatvarač štrcaljke okrećući ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.



Da biste pričvrstili iglu, umetnite spojnik igle u Luer Lock nastavak i okrenite ga četvrtinu kruga u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite da je čvrsto sjela na svoje mjesto.

Rekonstituirajte cjepivo kako je opisano iznad.

Nemojte izvlačiti klip štrcaljke iz tijela štrcaljke. Ako se to dogodi, nemojte primijeniti cjepivo.

## Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-889892563

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. siječnja 2020.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 01. veljače 2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

12. lipnja 2023.