

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Boostrix, suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Difterie, tetanus en pertussis (acellulaire component) vaccin (geadsorbeerd, gereduceerde antigeeninhoud)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

Difterietoxoïd ¹	niet minder dan 2 Internationale Eenheden (IE) (2,5 Lf)
Tetanustoxoïd ¹	niet minder dan 20 Internationale Eenheden (IE) (5 Lf)
<i>Bordetella pertussis</i> antigenen	
Pertussistoxoïd ¹	8 microgram
Filamenteus Hemagglutinine ¹	8 microgram
Pertactine ¹	2,5 microgram
¹ geadsorbeerd aan gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH) ₃) en aluminiumfosfaat (AlPO ₄)	0,3 milligram Al ³⁺ 0,2 milligram Al ³⁺

Het vaccin kan sporen bevatten van formaldehyde dat wordt gebruikt bij het productieproces (zie rubriek 4.3).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in voorgevulde spuit

Boostrix is een troebele, witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Boostrix is geïndiceerd voor boostervaccinatie van personen vanaf de leeftijd van 4 jaar tegen difterie, tetanus en pertussis (zie rubriek 4.2).

Boostrix is ook geïndiceerd voor de passieve bescherming tegen pertussis bij jonge zuigelingen na immunisatie van de moeder tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.2, 4.6 en 5.1).

Boostrix moet worden toegediend volgens officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Er wordt een eenmalige dosis van 0,5 ml van het vaccin aanbevolen.

Boostrix kan worden toegediend vanaf de leeftijd van 4 jaar en ouder.

Boostrix moet worden toegediend volgens de officiële aanbevelingen en/of lokale voorschriften met betrekking tot het gebruik van vaccins met een verlaagde dosis difterie-, tetanus- en pertussisantigenen.

Boostrix kan toegediend worden aan zwangere vrouwen tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap volgens officiële aanbevelingen (zie rubriek 4.1, 4.6 en 5.1).

Boostrix kan ook toegediend worden aan adolescenten en volwassenen met een onbekende vaccinatiestatus of met een incomplete vaccinatie tegen difterie, tetanus of pertussis als deel van een immunisatieserie tegen difterie, tetanus en pertussis. Gebaseerd op gegevens bij volwassenen worden twee additionele doseringen van een difterie en tetanus bevattend vaccin aanbevolen, één en zes maanden na de eerste dosering, om de respons tegen difterie en tetanus te maximaliseren (zie rubriek 5.1).

Boostrix kan worden gebruikt voor de behandeling van wonden die gevoelig zijn voor tetanus bij personen die eerder een primaire vaccinatieserie ontvingen van tetanustoxoïd-vaccin en voor wie een booster tegen difterie en pertussis is geïndiceerd. Tetanus-immunoglobulinen moeten in dit geval volgens officiële aanbevelingen tegelijkertijd worden toegediend.

Vaccinatie tegen difterie, tetanus en pertussis moet worden herhaald, met intervallen volgens officiële aanbevelingen (in het algemeen 10 jaar).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Boostrix bij kinderen in de leeftijd tot 4 jaar is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Boostrix is bestemd voor diepe intramusculaire injectie bij voorkeur in de regio deltoïdea (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of formaldehyde.

Overgevoeligheid na eerdere toediening van difterie-, tetanus- en pertussisvaccins.

Boostrix is gecontra-indiceerd als de persoon een encefalopathie doormaakte met onbekende oorzaak, die binnen 7 dagen na eerdere vaccinatie met een pertussisbevattend vaccin optrad. In deze gevallen moet worden gestopt met de pertussisvaccinatie en moet het vaccinatieschema worden vervolgd met difterie- en tetanusvaccins.

Boostrix mag niet worden toegediend aan personen die een voorbijgaande trombocytopenie hebben doorgemaakt of neurologische complicaties (voor convulsies of hypotone-hyporesponsieve episodes, zie rubriek 4.4) hadden na een eerdere immunisatie tegen difterie en/of tetanus.

Net als bij andere vaccins moet de toediening van Boostrix worden uitgesteld bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden. De aanwezigheid van een lichte infectie is geen contra-indicatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vaccinatie moet worden voorafgegaan door een controle van de medische geschiedenis (vooral met betrekking tot eerdere vaccinatie en het mogelijk optreden van bijwerkingen).

Indien bekend is dat één van de volgende verschijnselen opgetreden is in relatie met toediening van een pertussisbevattend vaccin, moet de beslissing om volgende doses te geven met pertussisbevattende vaccins zorgvuldig worden overwogen:

- temperatuur van $\geq 40,0$ °C binnen 48 uur na vaccinatie, die niet te wijten is aan een andere identificeerbare oorzaak
- collaps of een op shock gelijkende toestand (hypotone-hyporesponsieve episode) binnen 48 uur na vaccinatie

- aanhoudend, ontroostbaar huilen gedurende ≥ 3 uur, optredend binnen 48 uur na vaccinatie
- convulsies met of zonder koorts die optreden binnen 3 dagen na vaccinatie

Er kunnen omstandigheden zijn, zoals een hoge pertussisincidentie, waarbij de potentiële voordelen zwaarder wegen dan de eventuele risico's.

Zoals bij elke vaccinatie dienen de risico's en voordelen van immunisatie met Boostrix of uitstel van deze vaccinatie zorgvuldig te worden afgewogen bij een kind dat lijdt aan een nieuwe, ernstige neurologische afwijking of progressie daarvan.

Zoals met alle injecteerbare vaccins, dient te allen tijde adequate medische behandeling en toezicht direct beschikbaar te zijn voor het geval er zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Boostrix moet met voorzichtigheid worden toegediend aan personen met trombocytopenie (zie rubriek 4.3) of een bloedingsstoornis, omdat er bij deze personen een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening. Indien in overeenstemming met officiële aanbevelingen, kan het vaccin subcutaan worden toegediend aan deze personen. Bij beide toedieningswegen, moet op de plaats van injectie gedurende ten minste twee minuten, stevige druk worden uitgeoefend (zonder te wrijven).

Boostrix mag in geen geval intravasculair worden toegediend.

Een geschiedenis of familiegeschiedenis met convulsies en een familiegeschiedenis met bijwerkingen opgetreden na een DTP-vaccinatie vormen geen contra-indicatie.

Humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-infectie wordt niet als contra-indicatie beschouwd. De verwachte immunologische respons kan uitblijven na vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie in het bijzonder bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan met verschillende neurologische signalen zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-clonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Zoals met alle vaccins wordt een beschermende immuunrespons niet bij alle gevaccineerden opgewekt.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gebruik met andere vaccins of immunoglobulinen

Boostrix kan tegelijkertijd worden toegediend met een humaan papillomavirusvaccin zonder dat er klinisch relevante interferentie plaatsvindt met antilichaamresponsen op één van de componenten van beide vaccins.

Boostrix kan gelijktijdig worden toegediend met meningokokken serogroepen A, C, W-135 en Y (MenACWY) conjugaatvaccins. Klinisch onderzoek bij personen van 9 tot 25 jaar heeft aangetoond dat de immuunresponsen op de tetanus-, difterie- en meningokokken-antilichamen niet beïnvloed werden. Lagere *geometric mean concentrations* (GMCs) werden gezien voor de pertussis-antilichamen; deze gegevens suggereren echter niet dat er een klinisch relevante interferentie is.

Boostrix kan gelijktijdig worden toegediend met geïnactiveerde seizoensinfluenza vaccins zonder adjuvans. Klinische data hebben aangetoond dat de immuunresponsen op de tetanus-, difterie-, pertussistoxoïd- (PT) en influenza-antilichamen niet beïnvloed werden wanneer Boostrix gelijktijdig werd toegediend met een trivalent geïnactiveerd influenza vaccin bij personen tussen de 19 en 64 jaar oud. Lagere GMCs werden gezien voor de pertussis filamenteus hemagglutinine- (FHA) en pertactine- (PRN) antilichamen; deze gegevens suggereren echter niet dat er een klinisch relevante interferentie is. Er werden geen verschillen gezien in een vooraf vastgesteld onderzoekscohort wanneer de vaccins gelijktijdig of apart werden toegediend aan personen van 65 jaar en ouder.

Boostrix kan gelijktijdig worden toegediend met een niet-levend herpes zoster vaccin. Klinische data bij personen van 50 jaar en ouder hebben aangetoond dat de immuunrespons op de tetanus-, difterie-, PT-, FHA- en herpes zoster-antilichamen niet beïnvloed werden. Lagere GMCs werden gezien voor de PRN antilichamen; deze gegevens suggereren echter niet dat er een klinisch relevante interferentie is.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de gelijktijdige toediening van Boostrix met andere vaccins of immunoglobulinen. Het is onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening met andere geïnactiveerde vaccins of met immunoglobulinen zal resulteren in een klinisch relevante interferentie met de immuunresponsen.

Volgens algemeen aanvaarde praktijk met vaccins en aanbevelingen moeten, indien gelijktijdige toediening van Boostrix met andere vaccins of immunoglobulinen nodig wordt geacht, de vaccins op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Gebruik met immunosuppressieve therapie

Net als met andere vaccins kan het zijn dat bij patiënten die een immunosuppressieve therapie krijgen geen adequate respons wordt bereikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Boostrix kan tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap worden gebruikt volgens officiële aanbevelingen.

Voor gegevens over de preventie van pertussis bij pasgeborenen van vrouwen die tijdens de zwangerschap zijn gevaccineerd, zie rubriek 5.1.

Uit veiligheidsgegevens van een gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek (341 zwangerschapsuitkomsten) en van een prospectief observationeel onderzoek (793 zwangerschapsuitkomsten), waarin Boostrix aan zwangere vrouwen werd toegediend tijdens het derde trimester, blijkt dat er geen aan het vaccin gerelateerde bijwerkingen zijn gemeld bij de zwangerschap of aan de gezondheid van de foetus/de pasgeborene.

Veiligheidsgegevens uit prospectieve klinische onderzoeken naar het gebruik van Boostrix of Boostrix Polio tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn niet beschikbaar.

Uit gegevens uit postmarketingsurveillance waarin zwangere vrouwen tijdens het derde of tweede trimester werden blootgesteld aan Boostrix of aan Boostrix Polio (dTpa-IVP-vaccin) blijkt dat er geen aan het vaccin gerelateerde bijwerkingen zijn gemeld bij de zwangerschap of aan de gezondheid van de foetus/de pasgeborene.

Zoals met andere geïnactiveerde vaccins wordt niet verwacht dat vaccinatie met Boostrix de foetus schaadt tijdens enig trimester van de zwangerschap.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten tijdens de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het effect van toediening van Boostrix bij vrouwen die borstvoeding geven is niet onderzocht. Omdat Boostrix toxoïden of geïnactiveerde antigenen bevat, wordt echter geen risico verwacht voor de zuigeling. De voordelen versus de risico's van het toedienen van Boostrix aan vrouwen die borstvoeding geven moeten zorgvuldig worden afgewogen door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen humane gegevens uit prospectieve klinische onderzoeken beschikbaar. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het is onwaarschijnlijk dat het vaccin invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het hieronder weergegeven veiligheidsprofiel is gebaseerd op gegevens van klinische onderzoeken waarin Boostrix is toegediend aan 839 kinderen (van 4 tot 8 jaar oud) en 1.931 volwassenen, adolescenten en kinderen (van 10 tot 76 jaar oud) (Tabel 1).

De vaakst voorkomende bijwerkingen die optraden na toediening van Boostrix in beide groepen waren lokale injectieplaatsreacties (pijn, roodheid en zwelling), gerapporteerd door 23,7 - 80,6% van de personen in ieder onderzoek. Deze traden gewoonlijk op binnen 48 uur na vaccinatie. Ze verdwenen allemaal zonder gevolgen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Gerapporteerde bijwerkingen zijn weergegeven volgens de volgende frequenties:

Zeer vaak:	($\geq 1/10$)
Vaak:	($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
Soms:	($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
Zelden:	($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
Zeer zelden:	($< 1/10.000$)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

- **Klinisch onderzoek**

Tabel 1: Bijwerkingen gerapporteerd in klinische onderzoeken met Boostrix

<i>Systeem/orgaanklasse</i>	<i>Frequentie</i>	<i>Bijwerkingen</i>	
		<i>Personen van 4 - 8 jaar (n=839)</i>	<i>Personen van 10 - 76 jaar (n=1.931)</i>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	soms	bovenste luchtweginfectie	bovenste luchtweginfectie, faryngitis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	soms		lymfadenopathie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	vaak	anorexia	
Psychische stoornissen	zeer vaak	prikkelbaarheid	
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	somnolentie	hoofdpijn
	vaak	hoofdpijn	duizeligheid
	soms	concentratiestoornissen	syncope
Oogaandoeningen	soms	conjunctivitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	soms		hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	vaak	diarree, braken, gastro-intestinale aandoeningen	misselijkheid, gastro-intestinale aandoeningen
	soms		diarree, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	soms	rash	hyperhidrose, pruritus, rash
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	soms		artralgie, myalgie, gewrichtsstijfheid, skeletspierstijfheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	injectieplaatsreacties (zoals roodheid en/of zwelling), pijn op de injectieplaats, vermoeidheid	injectieplaatsreacties (zoals roodheid en/of zwelling), malaise, vermoeidheid, pijn op de injectieplaats
	vaak	pyrexie (koorts $\geq 37,5$ °C waaronder koorts $> 39,0$ °C), uitgebreide zwelling van het gevaccineerde ledemaat (soms inclusief het aangrenzende gewricht)	pyrexie (koorts $\geq 37,5$ °C), injectieplaatsreacties (zoals injectieplaatszwelling en steriel abces op de injectieplaats)
	soms	andere injectieplaatsreacties (zoals induratie), pijn	pyrexie (koorts $> 39,0$ °C), influenza-achtige ziekte, pijn

Reactogeniciteit na herhaalde doses

Gegevens van 146 personen suggereren dat er een kleine toename in lokale reactogeniciteit (pijn, roodheid en zwelling) zou kunnen zijn na herhaalde vaccinatie volgens het 0, 1, en 6 maanden-schema bij volwassenen (> 40 jaar).

Gegevens suggereren dat bij personen die tijdens de kindertijd met DTP zijn gevaccineerd een tweede booster-dosis een verhoging van lokale reacties kan geven.

- **Postmarketing surveillance**

Omdat deze meldingen spontaan zijn gemeld is het niet mogelijk om een betrouwbare frequentie vast te stellen.

Tabel 2: Bijwerkingen gerapporteerd bij Boostrix gedurende post-marketing surveillance

<i>Systeem/orgaanklasse</i>	<i>Frequentie</i>	<i>Bijwerkingen</i>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	onbekend	allergische reacties waaronder anafylactische en anafylactoïde reacties
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	onbekend	hypotone-hyporesponsieve episodes, convulsies (met of zonder koorts)
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	onbekend	urticaria, angio-oedeem
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	onbekend	asthenie

Na toediening van vaccins die tetanustoxoïd bevatten, zijn er zeer zelden bijwerkingen gerapporteerd met betrekking tot het centrale of perifere zenuwstelsel, waaronder opstijgende paralyse of zelfs ademhalingsverlamming (bijv. Guillain-Barré-syndroom).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van overdosering gerapporteerd gedurende postmarketing surveillance. Bijwerkingen na overdosering waren, indien gemeld, gelijk aan die gerapporteerd na een normale toediening van het vaccin.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bacteriële vaccins, pertussisvaccins, ATC-code: J07AJ52

Immuunrespons

Ongeveer één maand na boostervaccinatie met Boostrix werden de volgende seroprotectie-/seropositiviteitswaarden waargenomen (Tabel 3):

Tabel 3: Immuunrespons in kinderen, adolescenten en volwassenen

Antigeen	Respons⁽¹⁾	Volwassenen en adolescenten van 10 jaar en ouder ATP ⁽²⁾ n=1.694 (% gevaccineerden)	Kinderen van 4 jaar en ouder ATP ⁽²⁾ n=415 (% gevaccineerden)
Difterie	≥ 0,1 IE/ml	97,2%	99,8%
Tetanus	≥ 0,1 IE/ml	99,0%	100,0%
Pertussis : - Pertussistoxoïd - Filamenteus hemagglutinine - Pertactine	≥ 5 EL.E/ml	97,8% 99,9% 99,4%	99,0% 100,0% 99,8%

⁽¹⁾ Respons: waar, op een gespecificeerd tijdstip een concentratie van antilichamen tegen difterie en tetanus van ≥ 0,1 IE/ml wordt gezien als seroprotectie en een concentratie van antilichamen tegen pertussis van ≥ 5 EL.E/ml als seropositief

⁽²⁾ ATP: volgens protocol - betreft alle in aanmerking komende personen die een enkele booster-dosis van Boostrix hebben ontvangen en voor wie immuniteitsdata beschikbaar waren voor minimaal 1 antigeen op het gespecificeerde tijdstip

n= het minimum aantal personen met beschikbare gegevens voor elk antigeen

Vergelijkende onderzoeken hebben bij adolescenten en volwassenen aangetoond dat difterie-antilichaamtiter één maand na Boostrix vaccinatie gelijk zijn aan die verkregen met het type Td-vaccins voor volwassenen met dezelfde hoeveelheid antigeen als Boostrix; er werden lagere tetanus-antilichaamtiter gezien vergeleken met het type Td-vaccins voor volwassenen.

Zoals met andere type Td-vaccins voor volwassenen, geeft Boostrix hogere titers van zowel anti-D- als anti-T-antilichamen bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen.

Aanhouden van de immuunrespons

Drie tot 3,5 jaar, 5 tot 6 jaar en 10 jaar na een eerste vaccinatie met Boostrix werden de volgende waarden aan seroprotectie/seropositiviteit waargenomen bij personen gevaccineerd volgens protocol (ATP¹) (Tabel 4).

Tabel 4: persistentie van de immuunrespons bij kinderen, adolescenten en volwassenen

Antigeen	Respons ⁽²⁾	Volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 10 jaar (% gevaccineerden)						Kinderen vanaf 4 jaar oud (% gevaccineerden)	
		Persistentie na 3-3,5 jaar		Persistentie na 5 jaar		Persistentie na 10 jaar		Persisten- tie na 3-3,5 jaar	Persisten- tie na 5-6 jaar
		Vol- was- senen ⁽³⁾ (N = 309)	Adole- scenten ⁽³⁾ (N=261)	Vol- wasse- nen ⁽³⁾ (n = 232)	Adole- scenten ⁽³⁾ (n = 250)	Volwas- senen ⁽³⁾ (n = 158)	Adole- scen- ten ⁽³⁾ (n = 74)	(n = 118)	(n = 68)
Difterie	≥ 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 %	Niet be- paald
Tetanus	≥ 0,1 IE/ml	94,8%	100%	96,2%	100%	95,0%	97,3%	98,4 %	98,5 %
Pertussis - Pertussis toxoid - Filamen- teus hemag- glutinine - Pertactine		90,6%	81,6%	89,5%	76,8%	85,6%	61,3%	58,7 %	51,5 %
	≥ 5 EL.E/ml	100% 94,8%	100% 99,2%	100% 95,0%	100% 98,1%	99,4% 95,0%	100% 96,0%	100 % 99,2 %	100 % 100 %

⁽¹⁾ATP Volgens protocol - includeert alle geschikte personen die een eenmalige dosis van Boostrix hebben ontvangen voor wie immunogeniciteitsgegevens beschikbaar waren voor minimaal 1 antigeen op het gespecificeerde eindpunt

⁽²⁾Respons: als op een bepaald punt in de tijd, een concentratie van antilichamen tegen difterie en tetanus ≥ 0,1 IE/ml wordt gezien als seroprotectie en een concentratie van antilichamen tegen pertussis ≥ 5 EL.E/ml wordt gezien als seropositiviteit

⁽³⁾De termen ‘volwassenen’ en ‘adolescenten’ hebben betrekking op de leeftijd waarop de eerste vaccinatie met Boostrix is toegediend

⁽⁴⁾Percentage personen met antilichaamconcentraties geassocieerd met bescherming tegen ziekte (≥ 0,1 IE/ml in een ELISA assay of ≥ 0,016 IE/ml in een *in vitro* Vero-cellen neutralisatie-assay).

n= het minimaal aantal personen met beschikbare gegevens voor elk antigeen

Werkzaamheid in bescherming tegen pertussis

De pertussisantigenen aanwezig in Boostrix zijn een integraal onderdeel van het pediatrische acellulaire pertussis-combinatievaccin (Infanrix), waarvan de werkzaamheid na primaire vaccinatie aangetoond is in een “household” contact-effectiviteitsonderzoek. Na vaccinatie met Boostrix waren de antilichaamtiteren tegen alle drie de pertussiscomponenten hoger dan die waargenomen gedurende het “household” contact-effectiviteitsonderzoek. Op grond van deze vergelijkingen zou Boostrix bescherming bieden tegen pertussis, maar de mate en duur van bescherming verkregen met het vaccin zijn niet vastgesteld.

Passieve bescherming tegen pertussis van pasgeborenen (jonger dan 3 maanden oud) van moeders die tijdens de zwangerschap zijn gevaccineerd

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd cross-over-onderzoek werden hogere antilichaamconcentraties tegen pertussis aangetoond bij de bevalling in het navelstrengbloed van baby's van moeders die zijn gevaccineerd met Boostrix (dTpa-groep; n=291) versus placebo (controlegroep; n=292) na 27-36 weken zwangerschap. De geometrisch gemiddelde concentraties antilichamen tegen de pertussisantigenen PT, FHA en PRN in navelstrengbloed waren 46,9, 366,1 en 301,8 IE/ml in de dTpa-groep en 5,5, 22,7 en 14,6 IE/ml in de controlegroep. Dit komt overeen met antilichaamtiteren die 8, 16 en 21 keer hoger zijn in het navelstrengbloed van baby's van moeders die zijn gevaccineerd versus controlepersonen. Deze antilichaamtiteren kunnen zorgen voor passieve bescherming tegen pertussis, zoals blijkt uit observationele werkzaamheidsonderzoeken.

Immunogeniciteit bij pasgeborenen en peuters van moeders die tijdens de zwangerschap zijn gevaccineerd

De immunogeniciteit van Infanrix hexa (difterie, tetanus, pertussis, hepatitis B, geïnactiveerd poliovirus, *Haemophilus influenzae* type b geconjugeerd vaccin) bij pasgeborenen en peuters van gezonde moeders die gevaccineerd zijn met Boostrix bij 27-36 weken zwangerschap, werd beoordeeld tijdens twee klinische onderzoeken.

Infanrix hexa werd gelijktijdig met een 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin toegediend aan pasgeborenen voor primaire vaccinatie (n=268); en als boosterdosering aan dezelfde pasgeborenen/peuters van 11 tot 18 maanden oud (n=229).

Na de primaire en de boostervaccinatie toonden immunologische gegevens geen klinisch relevante interferentie van maternale vaccinatie met Boostrix op de reacties van de pasgeborenen en peuters op de antigenen van difterie, tetanus, hepatitis B, geïnactiveerd poliovirus, *Haemophilus influenzae* type b of pneumokokken.

Na de primaire (PT, FHA en PRN) en de booster (PT, FHA)-vaccinatie werden lagere concentraties antilichamen tegen pertussisantigenen gezien bij pasgeborenen en peuters van moeders die tijdens de zwangerschap zijn gevaccineerd met Boostrix. De toenames van antilichaamconcentraties tegen pertussis van vóór de booster tot het tijdstip 1 maand na de booster lagen in hetzelfde bereik voor pasgeborenen en peuters van moeders die gevaccineerd zijn met Boostrix of met placebo. Dit toont effectieve *priming* van het immuunsysteem aan. Bij afwezigheid van beschermingscorrelaten voor pertussis wordt de klinische relevantie van deze waarnemingen nog niet volledig begrepen. Huidige epidemiologische gegevens over pertussisziekte na de implementatie van immunisatie van de moeder met dTpa suggereren echter geen klinische relevantie van deze interferentie tussen immuunresponsen.

Werkzaamheid in de bescherming van pasgeborenen tegen pertussis bij vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap

De werkzaamheid van Boostrix of Boostrix Polio vaccin (*vaccine effectiveness* -VE) werd geëvalueerd in drie observationele onderzoeken, in het Verenigd Koninkrijk (VK), Spanje en Australië. Het vaccin werd gebruikt tijdens het derde trimester van de zwangerschap als onderdeel van een maternaal vaccinatie programma, om pasgeborenen jonger dan 3 maanden te beschermen tegen pertussis.

Details van elk onderzoeksontwerp en de resultaten zijn beschreven in tabel 5.

Tabel 5: VE tegen pertussis voor pasgeborenen jonger dan 3 maanden, van moeders gevaccineerd met Boostrix/Boostrix Polio tijdens het derde trimester van de zwangerschap:

Onderzoeks lokatie	Vaccin	Ontwerp van het onderzoek	Vaccination Effectiveness (VE)
VK	Boostrix Polio	Retrospectief, screening methode	88% (95% BI: 79; 93)
Spanje	Boostrix	Prospectief, gematchte case-control	90,9% (95% BI: 56,6; 98.1)
Australië	Boostrix	Prospectief, gematchte case-control	69% (95% BI: 13; 89)

BI: betrouwbaarheidsinterval

Als maternale vaccinatie binnen 2 weken voor de bevalling plaatsvindt kan de VE in de pasgeborene lager zijn dan de waarden vermeld in de tabel.

Immuunrespons na een herhaalde Boostrix dosis

De immunogeniciteit van Boostrix toegediend 10 jaar na een vorige boosterdosering met een verminderd antigeen bevattend difterie, tetanus en acellulair pertussisvaccin is onderzocht. Een maand na vaccinatie was > 99% van de personen seroprotectief voor difterie en tetanus en seropositief voor pertussis.

Immuunrespons bij personen zonder voorgaande of met een onbekende vaccinatievoorgeschiedenis

Na toediening van één vaccin Boostrix bij 83 adolescenten van 11 tot 18 jaar oud, zonder voorafgaande pertussis vaccinatie en geen vaccinatie tegen difterie en tetanus in de afgelopen 5 jaar, waren alle personen serobeschermd tegen tetanus en difterie. De seropositiviteitswaarde na één dosis varieerde tussen 87% en 100% voor de verschillende pertussis-antigenen.

Na toediening van één dosis Boostrix bij 139 volwassenen ≥ 40 jaar die gedurende de voorafgaande 20 jaar geen vaccin met difterie en tetanus hadden gekregen was meer dan 98,5% van de volwassenen seropositief voor alle drie de pertussis antigenen en had 81,5% en 93,4% seroprotectie tegen respectievelijk difterie en tetanus. Na toediening van twee additionele doseringen één en zes maanden na de eerste vaccinatie was de seropositiviteit 100% voor alle drie de pertussis-antigenen en werd voor difterie en tetanus een seroprotectie bereikt van respectievelijk 99,3% en 100%.

Immuunrespons en veiligheidsprofiel bij personen die actief worden behandeld voor obstructieve luchtwegaandoeningen

De veiligheid en immunogeniciteit van Boostrix is onderzocht in een beschrijvend meta-analyse onderzoek waarin gegevens werden gecombineerd van 222 personen ≥ 18 jaar die gevaccineerd zijn met Boostrix tijdens actieve behandeling voor een obstructieve luchtwegaandoening zoals astma of chronische obstructieve longziekte (COPD). Eén maand na Boostrix vaccinatie waren de immuunresponsen tegen difterie- en tetanusantigenen in termen van seroprotectieve waarden ($\geq 0,1$ IE/ml) respectievelijk 89,0% en 97,2%, en tegen pertussis in termen van booster responsen waren deze respectievelijk 78,3%, 96,1% en 92,2% tegen pertussistoxoïd [PT], filamenteus hemagglutinine [FHA] en pertactine [PRN]. Deze resultaten komen overeen met de responsen verkregen in de algemene volwassen populatie en met een vergelijkbaar veiligheidsprofiel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Evaluatie van farmacokinetische eigenschappen is niet vereist voor vaccins.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxicologie

Vruchtbaarheid

Niet-klinische gegevens verkregen met Boostrix duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van vruchtbaarheid bij vrouwelijke ratten en konijnen.

Zwangerschap

Niet-klinische gegevens verkregen met Boostrix duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van de embryo-foetale ontwikkeling, partus en postnatale toxiciteit na de geboorte (tot en met de periode van lactatie) bij ratten en konijnen.

Diertoxiciteit en/of farmacologie

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheid en toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injectie

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Stabiliteitsgegevens laten zien dat Boostrix stabiel is bij temperaturen tot 37 °C gedurende 7 dagen. Aan het eind van deze periode dient Boostrix gebruikt of weggegooid te worden. Deze gegevens zijn uitsluitend bedoeld als leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van tijdelijke temperatuurschommelingen.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit:

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met een zuigerstop (butylrubber) en met een rubberen afsluitdop.

Verpakkingsgrootten van 1 of 10, met of zonder naalden.

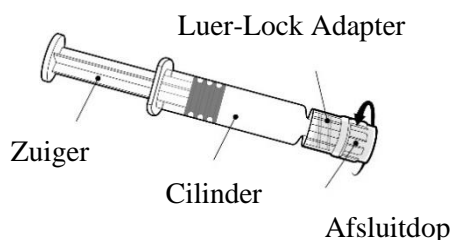
De afsluitdop en de rubberen zuigerstop van de voorgevulde spuit zijn gemaakt met synthetisch rubber.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

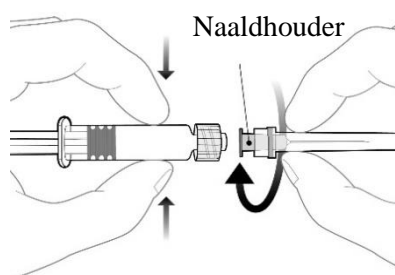
Voor vaccinatie dient het vaccin op kamertemperatuur te zijn en goed te worden geschud teneinde een homogene, troebele, witte suspensie te verkrijgen en dient het visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of verandering van fysiek uiterlijk. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen, dien het vaccin dan niet toe.

Instructies voor de voorgevulde spuit



Houd de spuit vast bij de cilinder, niet bij de zuiger.

Draai de afsluitdop van de spuit door hem tegen de klok in te draaien.



Om de naald te bevestigen, sluit de naaldhouder aan op de Luer-Lock Adapter en draai een kwartslag met de klok mee totdat u een weerstand voelt.

Trek de zuiger niet uit de cilinder. Als dit gebeurt, dien het vaccin dan niet toe.

Verwijdering:

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijkstraat 55H
3811 LP Amersfoort

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boostrix, suspensie voor injectie in vorgevulde spuit RVG 35121

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 maart 2008
Datum van laatste verlenging: 3 augustus 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.5 en 6.6: 26 april 2023