

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Boostrix, süstesuspensioon süstlis
Difteeria, teetanuse ja läkaköha (atsellulaarne komponent) vaktsiin (adsorbeeritud, vähendatud antigeeni(de) sisaldus)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (0,5 ml) vaktsiini sisaldab:

Difteeria toksoid ¹	mitte vähem kui 2 rahvusvahelist ühikut (RÜ) (2,5 Lf)
Teetanuse toksoid ¹	mitte vähem kui 20 rahvusvahelist ühikut (RÜ) (5 Lf)
<i>Bordetella pertussise</i> antigeenid:	
Läkaköha toksoid ¹	8 mikrogrammi
Filamentoosne hemaglutiniin ¹	8 mikrogrammi
Pertaktiin ¹	2,5 mikrogrammi
¹ adsorbeeritud alumiiniumhüdroksiidile, hüdreeritud (Al(OH) ₃)	0,3 milligrammi Al ³⁺
ja alumiiniumfosfaadile (AlPO ₄)	0,2 milligrammi Al ³⁺

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon süstlis.
Hägune valge suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Difteeria, teetanuse ja läkaköha vastane revaktsineerimine alates nelja aasta vanusest (vt lõik 4.2).

Passiivne kaitse läkaköha eest varases imikueas pärast ema immuniseerimist raseduse ajal (vt lõigud 4.2, 4.6 ja 5.1).

Vaktsiini manustamisel tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest juhenditest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav on manustada vaktsiini ühekordne annus 0,5 ml.

Boostrix on näidustatud manustamiseks alates nelja aasta vanusest.

Boostrixi peab manustama vastavalt riiklikule vaktsinatsioonikavale kooskõlas ametlike soovituste ja/või tavapraktika kogemusele difteeria, teetanuse ja läkaköha antigeenide vähendatud sisaldusega vaktsiinide kasutamisel.

Boostrixi võib manustada rasedatele teisel või kolmandal trimestril vastavalt ametlikele soovitustele (vt lõigud 4.1, 4.6 ja 5.1).

Boostrixi võib manustada ka noorukitele ja täiskasvanutele, kelle vaktsineerimisstaatus on teadmata või kes ei ole saanud täielikku vaktsinatsioonikuuri difteeria, teetanuse ja läkaköha vastu. Täiskasvanutel saadud andmete põhjal on soovitatav manustada difteeriat ja teetanust sisaldava vaktsiini kaks lisaannust üks ja kuus kuud pärast esimest annust, et maksimeerida vaktsiini kaitsetoimet difteeria ja teetanuse vastu (vt lõik 5.1).

Boostrixi saab manustada trauma järgselt isikutele, kes on eelnevalt läbinud esialgse vaktsineerimiskuuri teetanuse toksoidi sisaldava vaktsiiniga ning kellel on näidustatud difteeria ja läkaköha vastane revaktsineerimine. Teetanuse immunoglobuliini peab manustama vastavalt kohalikele kehtivatele soovitudele.

Difteeria, teetanuse ja läkaköha vastast vaktsineerimist tuleb korrata kooskõlas kohalike juhistega (tavaliselt 10 aasta tagant).

Lapsed

Boostrixi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 4 aasta ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Boostrix manustatakse sügava lihasesisese süstena, eelistatavalt deltalihase piirkonda (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud, mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus pärast eelmist difteeria, teetanuse või läkaköha vaktsiini manustamist.

Boostrix on vastunäidustatud juhul, kui isikul on tekkinud 7 päeva jooksul pärast eelmist läkaköha komponenti sisaldava vaktsiini manustamist ebaselge etioloogiaga entsefalopaatia.

Sellistel juhtudel tuleb läkaköhavastane vaktsineerimine katkestada ja vaktsineerimist jätkata difteeria ja teetanuse vaktsiinidega.

Boostrixi ei tohi manustada isikutele, kellel on esinenud mööduv trombotsütopeenia või neuroloogilised häired (krambid või hüpotoonilis-hüproresponsiivsed episoodid, vt lõik 4.4) pärast difteeria ja/või teetanuse vaktsiini varasemat manustamist.

Nagu teistegi vaktsiinide puhul, peab Boostrix'i manustamise edasi lükkama patsientidel, kes põevad ägedat palavikuga kulgevat haigust. Kerge infektsioon ei ole vaktsineerimisele vastunäidustuseks.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne vaktsineerimist tuleb alati võtta anamnees (eriti eelnevate vaktsineerimiste ja kõrvaltoimete tekkimise suhtes).

Kui mõni järgnevatest nähtudest on ilmnenud ajalises seoses läkaköha komponenti sisaldava vaktsiini manustamisega, tuleb tõsiselt kaaluda järgmise annuse manustamist:

- kehatemperatuur $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 48 tunni jooksul pärast vaktsineerimist muu teadaoleva põhjuseta;
- kollaps või šokitaoline seisund (hüpotoonilis-hüproresponsiivne episood) 48 tunni jooksul pärast vaktsineerimist;
- püsiv lohutamatu nutt kestusega üle 3 tunni 48 tunni jooksul pärast vaktsineerimist;
- krambid koos või ilma palavikuga 3 päeva jooksul pärast vaktsineerimist.

Teatud tingimustel, näiteks kui läkaköhasse haigestumise risk on väga kõrge, võib vaktsineerimisest saadav kasu ületada võimalikud ohud.

Nagu kõigi vaktsineerimiste puhul, tuleb hoolikalt kaaluda riski-kasu suhet enne Boostrix'i manustamist või manustamise edasi lükkamist, kui laps kannatab tõsise neuroloogilise haiguse uue alguse või progressiooni all.

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peab vaktsineerimisel käepärast hoidma vajalikud esmaabivahendid, kui vaktsineerimisega seoses peaks tekkima harvaesinev anafülaktiline reaktsioon.

Boostrixi tuleb ettevaatusega manustada trombotsütopeenia (vt lõik 4.3) või hüübimishäirega patsientidele, kuna lihasesisese süstega võib nendel isikutel kaasneda verejooks. Kui see on kooskõlas ametlike soovitustega, võib nendele isikutele vaktsiini manustada subkutaanselt. Mõlema manustamisviisi puhul tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt kahe minuti jooksul avaldama mõõdukat survet süstekohale (mitte hõõruda!).

Boostrixi ei tohi mingil tingimusel manustada veresoonde.

Krambid või kõrvaltoimed pärast DTP vaktsiini manustamist perekonnaanamneesis ei ole vaktsineerimise vastunäidustuseks.

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni ei peeta vastunäidustuseks. Immuunpuudulikkusega patsientidel ei pruugi vaktsineerimisele järgneda adekvaatset immuunvastust.

Pärast, või isegi enne, ükskõik missugust vaktsineerimist võib tekkida psühhogeense reaktsioonina nõelatorkele süngoop (minestamine), eriti noorukitel. Sellega võivad kaasneda mitmed neuroloogilised nähud, näiteks mööduvad nägemishäired, paresteesia ja toonilis-kloonilised jäsemeliigutused taastumise ajal. Et vältida minestamisest tingitud vigastusi, on oluline protseduur läbi viia vastavas kohas.

Nagu kõikide vaktsiinidega, ei pruugi kaitsev toime tekkida kõigil vaktsineeritutel.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kasutamine koos teiste vaktsiinide või immunoglobuliinidega

Boostrixi võib manustada koos inimese papilloomiviiruse vastase vaktsiiniga, ilma et kummagi vaktsiini komponentide vastane antikehaline vastus oleks kliinilises mõttes häiritud.

Boostrixi võib manustada samal ajal koos meningokoki serotüüpide A, C, W-135 ja Y (MenACWY) konjugaatvaktsiinidega. Kliinilised uuringud 9...25-aastastel osalejatel näitasid, et puudus mõju teetanuse, difteeria ja meningokoki antigeenide immuunvastustele. Väiksemaid kontsentratsioonide geomeetrilisi keskmisi täheldati läkaköha antigeenide puhul, kuid need andmed ei viita kliiniliselt olulistele mõjule.

Boostrixi võib manustada koos adjuvanti mittesisaldavate inaktiveeritud hooajaliste gripivaktsiinidega. Boostrixi manustamisel koos kolmevalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga 19...64-aastastele uuritavatele näitasid kliinilised andmed, et see ei mõjutanud teetanuse, difteeria, läkaköha toksoidi (PT) ja gripi antigeenide suhtes tekkivaid immuunvastuseid. Madalamaid geomeetrilisi keskmisi kontsentratsioone (GMC) täheldati läkaköha filamentoosse hemaglutiniini (FHA) ja pertaktiini (PRN) antigeenide puhul, kuid need andmed ei näita kliiniliselt olulist mõju. Erinevusi ei täheldatud eelnevalt kindlaksmääratud eksperimentaalses kohordis, kui vaktsiini manustati 65-aastastele ja vanematele uuritavatele samaaegselt või eraldi.

Boostrixi võib manustada samaaegselt vöötohatise mitte-elusvaktsiiniga. 50-aastastelt ja vanematelt uuritavatelt saadud kliinilised andmed näitasid, et see ei mõjutanud teetanuse, difteeria, PT, FHA ja

võõtohatise antigeenide suhtes tekkivaid immuunvastuseid. Madalamaid GMC väärtusi täheldati PRN antigeeni puhul, kuid need andmed ei näita kliiniliselt olulist mõju.

Boostrixi manustamist koos teiste vaktsiinide või immunoglobuliinidega ei ole uuritud. On vähetõenäoline, et manustamine koos teiste inaktiveeritud vaktsiinide või immunoglobuliinidega mõjutab kliiniliselt olulisel määral immuunvastust.

Vastavalt üldiselt heakskiidetud vaktsiinide kasutamise praktikale ja soovitudele, kui Boostrixi samaaegset manustamist koos teiste vaktsiinide või immunoglobuliinidega peetakse vajalikuks, tuleb manustamiseks kasutada erinevaid süstekohti.

Kasutamine koos immunosupressiivse raviga

Nagu teistegi vaktsiinide puhul, ei pruugi immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel tekkida adekvaatset immuunvastust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Boostrixi võib kasutada raseduse teisel või kolmandal trimestril vastavalt ametlikele soovitudele.

Andmeid läkakõha ennetamise kohta raseduse ajal vaktsineeritud naiste vastündinutel vt lõik 5.1.

Ohutusandmed randomiseeritud kontrollitud kliinilisest uuringust (341 raseda andmed) ja prospektiivsest vaatlusuuringust (793 raseda andmed), kus Boostrixi manustati rasedatele naistele kolmanda trimestri ajal, ei ole näidanud vaktsiiniga seotud ebasoodsaid toimeid rasedusele või loote/vastsündinu tervisele.

Prospektiivsetest kliinilistest uuringutest saadud ohutusandmed Boostrixi või Boostrix Polio kasutamise kohta raseduse esimesel ja teisel trimestril puuduvad.

Kolmandal ja teisel trimestril Boostrixi või Boostrix Polioga (dTpa-IPV vaktsiin) vaktsineeritud rasedate naiste passiivse seire andmed ei ole näidanud vaktsiiniga seotud ebasoodsaid toimeid rasedusele või loote/vastsündinu tervisele.

Sarnaselt teiste inaktiveeritud vaktsiinidega ei ole alust eeldada, et vaktsineerimine Boostrixiga kahjustaks loodet ükskõik millise raseduse trimestri ajal.

Loomkatsetes ei ole ilmnenu otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Imetamine

Boostrixi manustamise tagajärgi imetamise ajal ei ole hinnatud. Olenemata sellest, et Boostrix sisaldab toksoide või inaktiveeritud antigeene, ei tohiks olla ohtu rinnapiimatoidul imikule. Boostrixi manustamisel rinnaga toitvale emale peab tervishoiutöötaja hoolikalt hindama kasu/riski suhet.

Fertiilsus

Prospektiivsetest kliinilistest uuringutest pärit andmed inimeste kohta puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vaktsiin ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Alltoodud ohutusprofiil põhineb andmetel, mis on saadud kliinilistest uuringutest, milles Boostrixi manustati 839 lapsele (vanuses 4 kuni 8 eluaastat) ja 1931 täiskasvanule, noorukile ja lapsele (vanuses 10 kuni 76 eluaastat) (Tabel 1).

Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks pärast Boostrixi manustamist olid mõlemas rühmas paiksed süstekoha reaktsioonid (valu, punetus ja turse), millest teatas 23,7...80,6% igas uuringus osalenud isikust. Paiksed kõrvaltoimed tekkisid tavaliselt 48 tunni jooksul pärast vaksineerimist. Kõrvaltoimed lahenesid tüsistusteta.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Teatatud kõrvaltoimed on esitatud järgmiste esinemissageduste alusel:

Väga sage: ($\geq 1/10$)
 Sage: ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
 Aeg-ajalt: ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
 Harv: ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
 Väga harv: ($< 1/10\ 000$)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

- Kliinilised uuringud**

Tabel 1. Boostrixi kliinilises uuringus teatatud kõrvaltoimed

<i>Organsüsteemi klass</i>	<i>Esinemis-sagedus</i>	<i>Kõrvaltoimed</i>	
		<i>Uuritavad vanuses 4...8 aastat (N = 839)</i>	<i>Uuritavad vanuses 10...76 aastat (N = 1931)</i>
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Aeg-ajalt	ülemiste hingamisteede infektsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioonid, farüüngiit
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt		lümfadenopaatia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Sage	anoreksia	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Väga sage	ärrituvus	
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Väga sage	unisus	peavalu
	Sage	peavalu	pearinglus
	Aeg-ajalt	tähelepanuhäired	sünkoop
<i>Silma kahjustused</i>	Aeg-ajalt	konjunktiviit	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Aeg-ajalt		köha
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	kõhulahtisus, oksendamine, seedetrakti häired	iiveldus, seedetrakti häired
	Aeg-ajalt		kõhulahtisus, oksendamine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Aeg-ajalt	lööve	liighigistamine, sügelus, lööve

<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Aeg-ajalt		liigesevalu, lihasevalu, liigeste jäikus, lihas-skeleti jäikus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väga sage	süstekoha reaktsioonid (nt punetus ja/või turse), süstekoha valu, väsimus	süstekoha reaktsioonid (nt punetus ja/või turse), halb enesetunne, väsimus, süstekoha valu
	Sage	püreksia (palavik $\geq 37,5$ °C, sealhulgas palavik $> 39,0$ °C), vaktsineerimiseks kasutatud jäseme (mõnikord ka külgneva liigese) ulatuslik turse	püreksia (palavik $\geq 37,5$ °C), süstekoha reaktsioonid (nt infiltraat süstekohal ja süstekoha steriilne abstsess)
	Aeg-ajalt	teised süstekoha reaktsioonid (nt induratsioon), valu	püreksia (palavik $> 39,0$ °C), gripisarnane haigestumine, valu

Reaktogeensus pärast kordusannust

146 isiku andmed näitavad, et kordusvaktsineerimise korral täiskasvanutel (vanuses > 40 eluaastat) vastavalt skeemile 0, 1, 6 kuud, võib toimuda kohaliku reaktogeensus väike tõus (valu, punetus, turse).

Andmed näitavad, et lapsepõlves DTP vaktsiini saanud isikutel võib teise kordusannuse manustamisel tekkida tugevam paikne reaktogeensus.

- **Turuletulekujärgne järelevalve**

Kuna nendest juhtumitest on teatatud spontaanselt, ei ole nende esinemissagedust võimalik usaldusväärset hinnata.

Tabel 2. Turuletulekujärgse järelevalve käigus teatatud Boostrixi kõrvaltoimed

<i>Organsüsteemi klass</i>	<i>Esinemis-sagedus</i>	<i>Kõrvaltoimed</i>
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	teadmata	allergilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised ja anafülaktoidsed reaktsioonid
<i>Närvisüsteemi häired</i>	teadmata	hüpotoonia ja alareageerimise episoodid, krampid (palavikuga või ilma)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	teadmata	urtikaaria, angioödeem
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	teadmata	asteenia

Pärast teetanuse toksoidi sisaldavate vaktsiinide manustamist on väga harva teatatud kesknärvisüsteemi või perifeerse närvisüsteemi kõrvaltoimetest, nagu ülenev paralüüs või isegi respiratoorne paralüüs (nt Guillaini-Barré sündroom).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Turuletulekujärgse jälgimise käigus on kirjeldatud üleannustamise juhtumeid. Üleannustamise järel kirjeldatud kõrvaltoimed olid sarnased vaktsiini tavapärasel manustamisel kirjeldatutega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: bakteriaalsed vaktsiinid, läkaköhavaktsiinid, ATC kood: J07AJ52

Immuunvastus

Ligikaudu üks kuu pärast kordusvaktsineerimist Boostrixiga täheldati järgmisi seroprotektsiooni/seropositiivsuse määrasid (Tabel 3).

Tabel 3. Immuunvastused lastel, noorukitel ja täiskasvanutel

Antigeen	Vastus⁽¹⁾	Täiskasvanud ja noorukid alates 10. eluaastast ATP⁽²⁾ N=1694 (vaktsineeritute %)	Lapsed alates 4. eluaastast ATP⁽²⁾ N=415 (vaktsineeritute %)
Difteeria	≥ 0,1 RÜ/ml	97,2%	99,8%
Teetanus	≥ 0,1 RÜ/ml	99,0%	100,0%
Läkaköha - Läkaköha toksoid - Filamentoosne hemaglutiniin - Pertaktiin	≥ 5 EL.Ü/ml	97,8% 99,9% 99,4%	99,0% 100,0% 99,8%

⁽¹⁾ Vastus: olukord, kus teatud ajahetkel peetakse difteeria ja teetanuse vastaste antikehade kontsentratsiooni ≥ 0,1 RÜ/ml seroprotektsiooniks, ja läkaköhavastaste antikehade kontsentratsiooni ≥ 5 EL.Ü/ml peetakse seropositiivsuseks.

⁽²⁾ ATP: protokollikohaselt – sisaldab kõiki uuringusse sobivaid uuritavaid, kellele oli manustatud üks kordusvaktsiin Boostrix ja kelle jaoks olid ühe teatud ajahetke kohta olemas immunogeensuse andmed vähemalt ühe antigeeni kohta.

N: uuritavate miinimumarv, kelle kohta olid andmed kättesaadavad iga antigeeni osas.

Täiskasvanutel ja noorukitel läbiviidud võrdlevates uuringutes oli üks kuu pärast Boostrix'i manustamist difteeria vastaste antikehade tiitrid samad, kuid teetanuse vastaste antikehade tiitrid madalamad, võrreldes täiskasvanute Td vaktsiiniga, mille antigeenne sisaldus on sarnane.

Nagu ka teised täiskasvanute Td vaktsiinid, indutseerib Boostrix lastel ja noorukitel kõrgemate difteeria ja teetanuse vastaste antikehade tiitrite teket võrreldes täiskasvanutega.

Immuunvastuse püsivus

3 kuni 3,5 aastat, 5 kuni 6 aastat ja 10 aastat pärast Boostrix'i esmakordset manustamist olid seroprotektsiooni/seropositiivsuse määrad protokollikohaselt (ATP¹) vaktsineeritud isikutel järgmised (Tabel 4).

Tabel 4. Immuunvastuse püsivus lastel, noorukitel ja täiskasvanutel

Antigeen	Vastus ⁽²⁾	Täiskasvanud ja üle 10-aastased noorukid (vaktsineeritute %)						Üle 4-aastased lapsed (vaktsineeritute %)	
		Püsivus 3...3,5 aasta jooksul		Püsivus 5 aasta jooksul		Püsivus 10 aasta jooksul		Püsivus 3...3.5 aasta jooksul	Püsivus 5...6 aasta jooksul
		Täis- kasvanu ⁽³⁾ (N=309)	Nooruk ⁽³⁾ (N=261)	Täis- kasvanu ⁽³⁾ (N=232)	Nooruk ⁽³⁾ (N=250)	Täis- kasvanu ⁽³⁾ (N=158)	Nooruk ⁽³⁾ (N=74)	(N=118)	(N=68)
Difteeria	≥ 0,1 RÜ/ml	71,2%	91,6%	84,1%	86,8%	64,6%	82,4%	97,5 %	94,2 %
	≥ 0,016 RÜ/ml ⁽⁴⁾	97,4%	100%	94,4%	99,2%	89,9%	98,6%	100 %	ei ole määratud
Teetanus	≥ 0,1 RÜ/ml	94,8%	100%	96,2%	100%	95,0%	97,3%	98,4 %	98,5 %
Läkaköha Läkaköha toksoid Filamentosne hemaglutiniin Pertaktiin	≥ 5 EL,U/ml	90,6%	81,6%	89,5%	76,8%	85,6%	61,3%	58,7 %	51,5 %
		100%	100%	100%	100%	99,4%	100%	100 %	100 %
		94,8%	99,2%	95,0%	98,1%	95,0%	96,0%	99,2 %	100 %

⁽¹⁾ ATP (*according to protocol*): protokollkohaselt – sisaldab kõik sobivad uuritavad, kellele oli manustatud Boostrixi üks kordusannus ja kelle kohta teatud ajahetkel olid olemas immunogeensuse andmed vähemalt ühe antigeeni kohta.

⁽²⁾ Vastus: situatsioon, kus teatud ajahetkel peeti difteeria ja teetanuse vastast antikehade kontsentratsiooni $\geq 0,1$ IU/ml seroprotektsiooniks ja läkaköha vastaste antikehade kontsentratsiooni ≥ 5 EL.U/ml seropositiivsuseks.

⁽³⁾ Mõisted „täiskasvanu” ja „nooruk” tähistavad vanuseid, mil vastavatele isikutele tehti esimene vaktsineerimine Boostrixiga.

⁽⁴⁾ Isikute protsentuaalne osakaal, kellel seostati antikehade kontsentratsioone haigusevastase kaitsega ($\geq 0,1$ IU/ml ELISA meetodiga või $\geq 0,016$ IU/ml *in vitro* Vero rakkude neutraliseerimise analüüsiga).

N = uuritavate minimaalne arv, kelle kohta oli andmeid iga antigeeni kohta.

Läkaköha vastase kaitse efektiivsus

Boostrixi koostises olevad läkaköha antigeenid kuuluvad ka laste atsellulaarse läkaköha kombineeritud vaktsiini koostisesse (Infanrix™), mille efektiivsus pärast esimest vaktsineerimist on tõestatud kodukontaktsete efektiivsusuuringus. Boostrixi manustamise järgselt kõigile kolmele läkaköha komponendile tekkivad antikehade tiitrid on kõrgemad võrreldes kodukontaktsete efektiivsusuuringuga. Põhinedes nimetatud võrdlustele, annab Boostrix kaitse läkaköha vastu, kuigi vaktsiini kaitsetoime kestus ja ulatus ei ole kindlaks määratud.

Passiivne kaitse läkaköha vastu imikutel (vanuses alla 3 kuu), kelle emasid vaktsineeriti raseduse ajal
Randomiseeritud ristuva ülesehitusega platseebokontrolliga uuringus demonstreeriti sünnituse ajal nabaväädi veres suuremaid läkaköha vastaste antikehade kontsentratsioone imikutel, kelle emasid oli 27. kuni 36. rasedusnädalal vaktsineeritud Boostrixi (dTPa rühm; N=291) vs. platseeboga (kontrollrühm; N=292). Läkaköha antigeenide PT, FHA ja PRN vastaste antikehade geomeetrilised keskmised kontsentratsioonid nabaväädi veres olid dTPa rühmas vastavalt 46,9, 366,1 ja 301,8 RÜ/ml ning kontrollrühmas 5,5, 22,7 ja 14,6 RÜ/ml. Vaktsineeritud emade laste nabaväädi veres vastab see antikehade tiitritele, mis on kontrollisikutega võrreldes 8, 16 ja 21 korda suurem. Need antikehade tiitrid võivad tagada passiivse kaitse läkaköha vastu, nagu on näidanud efektiivsuse vaatlusuuringud.

Immunogeensus imikutel ja väikelastel, kelle emasid vaktsineeriti raseduse ajal

Kahes kliinilises uuringus on hinnatud Infanrix hexa (difteeria, teetanuse, läkaköha, hepatiit B, inaktiveeritud polioviiiruse, b-tüüpi *Haemophilus influenzae* konjugaatvaktsiin) immunogeensust imikutel ja väikelastel, kelle terveid emasid vaktsineeriti 27. kuni 36. rasedusnädalal Boostrixiga.

Infanrix hexa't manustati imikutele koos 13-valentse pneumokoki konjugaatvaktsiiniga esmase vaktsinatsiooniskeemina (n=268) ning samad imikud/väikelapsed said kordusannuse 11...18 kuu vanuses (n=229).

Pärast esmast ja revaktsineerimist ei näidanud immunoloogilised andmed ema Boostrixiga vaktsineerimise kliiniliselt olulist mõju imikul ja väikelapsel difteeria, teetanuse, hepatiit B, inaktiveeritud polioviiruse, b-tüüpi *Haemophilus influenzae* või pneumokoki antigeenide suhtes tekkivale immuunvastusele.

Imikutel ja väikelastel, kelle emasid oli raseduse ajal vaktsineeritud Boostrixiga, täheldati pärast esmast vaktsineerimist (PT, FHA ja PRN) ja revaktsineerimist (PT, FHA) väiksemaid läkaköha antigeenide vastaste antikehade kontsentratsioone. Läkaköha vastaste antikehade kontsentratsiooni kordsed suurenemised olid kordusannuse eelsest ajast kuni kordusannuse järgse 1 kuuni samas vahemikus imikutel ja väikelastel, kelle emasid oli vaktsineeritud Boostrixiga või platseeboga, mis näitab immuunsüsteemi efektiivset ettevalmistust. Läkaköha vastase kaitse korrelaatide puudumise tõttu ei ole nende tähelepanekute kliiniline tähtsus täielikult mõistetav. Kuid olemasolevad epidemioloogilised andmed läkaköha kohta ei näita ema dTpa vastase vaktsineerimise mõju kliinilist olulisust.

Läkaköha vastase kaitse efektiivsus raseduse ajal vaktsineeritud naiste lastel

Boostrixiga või Boostrix Polio vaktsiini efektiivsust (VE) hinnati kolmes vaatlusuuringus Ühendkuningriigis, Hispaanias ja Austraalias. Vaktsiini kasutati ema vaktsineerimiskava osana raseduse kolmandal trimestril alla 3 kuu vanuste imikute kaitsmiseks läkaköha vastu.

Iga uuringu ülesehituse ja tulemuste üksikasjad on toodud tabelis 5.

Tabel 5. VE läkaköha vastu alla kolme kuu vanustel imikutel, kelle emasid vaktsineeriti raseduse kolmandal trimestril Boostrixiga/Boostrix Polio:

Uuringukeskus	Vaktsiin	Uuringu ülesehitus	Vaktsineerimise efektiivsus
Ühendkuningriik	Boostrix Polio	Retrospektiivne sõelumismeetod	88% (95% CI: 79, 93)
Hispaania	Boostrix	Prospektiivne sobitatud kontrolliga	90,9% (95% CI: 56,6, 98,1)
Austraalia	Boostrix	Prospektiivne sobitatud kontrolliga	69% (95% CI: 13, 89)

CI: usaldusvahemik

Kui ema vaktsineeritakse kahe nädala jooksul enne sünnitust, võib vaktsiini efektiivsus imikul olla madalam kui tabelis toodud väärtused.

Immuunvastus pärast Boostrixiga korduva annuse manustamist

Hinnatud on ka Boostrixiga immunogeensust, manustatuna 10 aastat pärast eelmist kordusvaktsineerimist vähendatud antigeenisaldusega difteeria, teetanuse ja atsellulaarse läkaköha vaktsiiniga. Üks kuu pärast vaktsineerimist kirjeldati, et > 99% isikutest olid saavutanud difteeria ja teetanuse vastase seroprotektsiooni ja läkaköha vastase seropositiivsuse.

Immuunvastus uuritavatel, keda ei ole eelnevalt vaktsineeritud või kelle vaktsineerimisstaatus on teadmata

Pärast Boostrixiga ühe annuse manustamist 83 noorukile vanuses 11...18 aastat, kes ei olnud eelnevalt saanud läkaköha vaktsiini ja viimase 5 aasta jooksul difteeria ja teetanuse vastast vaktsiini, esines kõikidel uuritavatel seroloogiline kaitse teetanuse ja difteeria vastu. Seropositiivsuse määr pärast ühe annuse manustamist jäi vahemikku 87...100% erinevate läkaköha antigeenide suhtes.

Pärast Boostrixiga ühe annuse manustamist 139 täiskasvanule vanuses ≥ 40 eluaastat, kes ei olnud saanud difteeriat ega teetanust sisaldavat vaktsiini viimase 20 aasta jooksul, olid rohkem kui 98,5% täiskasvanutest seropositiivsed kõigile kolmele läkaköha antigeenile ja seroprotektsiooni määr oli difteeriale ja teetanusele vastavalt 81,5% ja 93,4%. Pärast kahe lisaannuse manustamist üks kuu ja kuus kuud pärast esimest annust oli seropositiivsuse määr 100% kõigi kolme läkaköha antigeeni suhtes ja seroprotektsiooni määr difteeria ja teetanuse vastu ulatus vastavalt 99,3% ja 100%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vaktsiinide puhul ei ole farmakokineetiliste omaduste hindamine vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Reproduktiivne toksikoloogia

Fertiilsus

Boostrixiga saadud mittekliinilised andmed, mis on saadud emasloomade konventsionaalsetest fertiilsuse uuringutest rottidel ja küülikutel, ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rasedus

Boostrixiga saadud mittekliinilised andmed, mis on saadud konventsionaalsetest uuringutest embrüofetaalse arengu kohta rottidel ja küülikutel ning ka sünnituse ja postnataalse toksilisuse uuringutest (kuni laktatsiooniperioodi lõpuni) rottidel, ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Loomkatsete toksikoloogia ja/või farmakoloogia

Ohutuse ja toksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi

Adjuvandid vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Pärast külmkapist väljavõtmist püsib vaktsiin stabiilsena kuni 8 tundi temperatuuril +21°C. Kui sellel perioodil ei ole vaktsiini kasutatud, tuleb see minema visata. See teave on mõeldud tervishoiutöötajatele suuniseks juhul, kui esinevad ainult ajutised temperatuurikõikumised.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml suspensiooni süstlis (I tüüpi klaas) koos korgiga (butüülkummist) koos nõeltega või ilma, pakendi suurused 1, 10, 20, 25 või 50.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist peab vaktsiin olema toatemperatuuril ja seda tuleb hoolikalt loksutada homogeense hägusa valkja suspensiooni kujunemiseni. Enne manustamist peab vaktsiini visuaalselt kontrollima võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste omaduste muutumise suhtes. Nende esinemisel ei tohi vaktsiini manustada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

557707

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.09.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.02.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2021