

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

#### Siringa preriempita:

Boostrix sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino (adsorbito, a ridotto contenuto di antigeni) difterico, tetanico e pertossico (componente acellulare).

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Tossoide difterico <sup>1</sup>	non meno di 2 Unità Internazionali (UI) (2,5 Lf)
Tossoide tetanico <sup>1</sup>	non meno di 20 Unità Internazionali (UI) (5 Lf)
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> :	
Tossoide pertossico <sup>1</sup>	8 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa <sup>1</sup>	8 microgrammi
Pertactina <sup>1</sup>	2,5 microgrammi
<sup>1</sup> adsorbito su idrossido di alluminio, idrato (Al(OH) <sub>3</sub> ) e fosfato di alluminio (AlPO <sub>4</sub> )	0,3 milligrammi Al <sup>3+</sup> 0,2 milligrammi Al <sup>3+</sup>

Il vaccino può contenere tracce di formaldeide che è impiegata durante il processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

#### Siringa preriempita

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Boostrix è indicato per la vaccinazione di richiamo (booster) contro difterite, tetano e pertosse in soggetti a partire dai 4 anni di età (vedere paragrafo 4.2).

Boostrix è inoltre indicato per la protezione passiva contro la pertosse nella prima infanzia dopo immunizzazione materna durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.2, 4.6 e 5.1)

La somministrazione di Boostrix deve essere basata sulle raccomandazioni ufficiali.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

E' raccomandata la somministrazione di una singola dose da 0,5 ml di vaccino.

Boostrix può essere somministrato a partire dall'età di quattro anni in poi.

Boostrix deve essere somministrato in accordo con le raccomandazioni ufficiali e/o la pratica locale relativi all'uso dei vaccini con contenuto ridotto degli antigeni difterico, tetanico e pertossico.

Boostrix può essere somministrato a donne in gravidanza durante il secondo o il terzo trimestre in accordo alle raccomandazioni ufficiali (vedere paragrafi 4.1, 4.6 e 5.1)

Boostrix può essere somministrato anche ad adolescenti e adulti con stato di vaccinazione non noto o vaccinazione incompleta contro difterite, tetano e pertosse come parte di un ciclo di vaccinazione contro difterite, tetano e pertosse. Sulla base dei dati ottenuti in adulti, sono raccomandate due dosi aggiuntive di un vaccino contenente difterite e tetano, a distanza di uno e sei mesi dalla prima dose per massimizzare la risposta vaccinale contro la difterite ed il tetano (vedere paragrafo 5.1).

Boostrix può essere utilizzato nel trattamento delle ferite a rischio di infezione tetanica nei soggetti che hanno precedentemente ricevuto un ciclo di vaccinazione primaria contro il tossoide tetanico e nei soggetti per i quali è indicato un richiamo contro la difterite e la pertosse. L'immunoglobulina tetanica deve essere somministrata contemporaneamente secondo quanto previsto dalle linee guida.

La vaccinazione contro difterite, tetano e pertosse deve essere ripetuta ad intervalli, secondo le raccomandazioni ufficiali (generalmente 10 anni).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Boostrix nei bambini di età inferiore ai 4 anni non sono state stabilite.

#### Modo di somministrazione

Boostrix viene somministrato per iniezione intramuscolare profonda preferibilmente nella regione deltoide (vedere paragrafo 4.4).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o alla formaldeide.

Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di vaccini contro difterite, tetano o pertosse.

Boostrix è controindicato in soggetti con anamnesi di encefalopatia ad eziologia sconosciuta verificatasi entro 7 giorni da una precedente vaccinazione con vaccini contenenti pertosse. In questo caso la vaccinazione per la pertosse deve essere interrotta e il ciclo della vaccinazione deve continuare con i vaccini contro difterite e tetano.

Boostrix non deve essere somministrato in soggetti che hanno presentato trombocitopenia transitoria o complicanze neurologiche (per convulsioni o episodi ipotoniciporesponsivi, vedere paragrafo 4.4) a seguito di una precedente immunizzazione contro difterite e/o tetano.

Come con gli altri vaccini, la somministrazione di Boostrix deve essere rimandata in soggetti con malattie febbrili acute gravi. La presenza di infezioni minori non è una controindicazione.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

La vaccinazione deve essere preceduta da anamnesi medica (con speciale attenzione alle vaccinazioni precedenti ed alla possibile evenienza di effetti indesiderati).

Se si è a conoscenza che uno dei seguenti eventi si è verificato in relazione temporale con la somministrazione di un vaccino contenente pertosse, si deve considerare attentamente la decisione di somministrare dosi di vaccini contenenti la pertosse:

- Temperatura  $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$  entro 48 ore dalla vaccinazione, non dovuta ad altre cause identificabili.
- Collasso o stato simile a shock (episodio ipotensivo–iporesponsivo) entro 48 ore dalla vaccinazione.
- Pianto persistente, inconsolabile di durata  $\geq 3$  ore, verificatosi entro 48 ore dalla vaccinazione.
- Convulsioni con o senza febbre, occorse entro 3 giorni dalla vaccinazione.

Possono esserci circostanze, come un'alta incidenza di pertosse, in cui i potenziali benefici superano i possibili rischi.

Come per qualsiasi vaccinazione, devono essere accuratamente valutati il rischio-beneficio dell'immunizzazione con Boostrix o la posticipazione della vaccinazione in un bambino affetto da un grave disturbo neurologico di nuova insorgenza o in stato di progressione.

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento ed assistenza medica devono essere sempre immediatamente disponibili in caso di una rara reazione anafilattica conseguente la somministrazione del vaccino.

Boostrix deve essere somministrato con cautela a soggetti con trombocitopenia (vedere paragrafo 4.3) o con disturbi della coagulazione in quanto, in questi soggetti, a seguito di somministrazione intramuscolare, possono verificarsi fenomeni di sanguinamento. Se in conformità alle raccomandazioni ufficiali, il vaccino può essere somministrato a questi soggetti per via sottocutanea. Con entrambe le vie di somministrazione, deve essere applicata una forte pressione (senza frizionare) al sito d'iniezione per almeno due minuti.

Boostrix non deve essere somministrato per via intravascolare in nessuna circostanza.

Un'anamnesi o una storia familiare di convulsioni e una storia familiare di eventi avversi conseguenti una vaccinazione DTP (difterite-tetano-pertosse) non costituiscono controindicazione.

L'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) non è da considerarsi controindicazione. La risposta immunologica attesa a seguito della vaccinazione può non verificarsi in pazienti immunosoppressi.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Come per ogni altro vaccino non in tutti i vaccinati può essere indotta una risposta immunitaria protettiva.

#### *Eccipienti*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

#### *Tracciabilità*

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

#### **Uso con altri vaccini o immunoglobuline**

Boostrix può essere somministrato in concomitanza con il vaccino per il papilloma virus umano senza alcuna interferenza clinicamente rilevante con la risposta anticorpale verso uno qualsiasi dei componenti di entrambi i vaccini.

Boostrix può essere somministrato in concomitanza con vaccini meningococcici coniugati dei sierogruppi A, C, W-135 e Y (MenACWY). Gli studi clinici in soggetti di età compresa tra i 9 e i 25 anni di età hanno dimostrato che la risposta immunitaria a tetano, difterite e antigeni meningococcici non è influenzata. Sono state osservate concentrazioni geometriche medie (GMC) inferiori per gli antigeni della pertosse; tuttavia questi dati non suggeriscono un'interferenza clinicamente rilevante.

Boostrix può essere somministrato in concomitanza con vaccini inattivati non adiuvati contro l'influenza stagionale. Nella co-somministrazione di Boostrix con un vaccino influenzale trivalente inattivato in soggetti di età compresa tra 19 e 64 anni, i dati clinici hanno dimostrato che non vi era impatto sulle risposte immunitarie agli antigeni di tetano, difterite, tossoide pertossico (PT) e influenza. Sono state osservate GMC più basse per gli antigeni della emoagglutinina filamentosa della pertosse (FHA) e della pertactina (PRN); tuttavia questi dati non suggeriscono un'interferenza clinicamente rilevante. Non sono state osservate differenze in una coorte esplorativa predefinita nella quale i vaccini sono stati somministrati concomitantemente o separatamente ad individui di 65 anni di età o superiore.

Boostrix può essere co-somministrato con il vaccino non-vivo contro l'herpes zoster. I dati clinici in soggetti di 50 anni di età o superiore hanno dimostrato che non vi era impatto sulle risposte immunitarie agli antigeni di tetano, difterite, PT, FHA e herpes zoster. Sono state osservate GMC più basse per l'antigene PRN; tuttavia questi dati non suggeriscono un'interferenza clinicamente rilevante.

La somministrazione concomitante di Boostrix con altri vaccini o con immunoglobuline non è stata studiata. È improbabile che la contemporanea somministrazione con altri vaccini inattivati o con immunoglobuline porti ad una interferenza clinicamente rilevante nella risposta immunitaria.

Se la somministrazione concomitante di Boostrix con altri vaccini o con immunoglobuline viene considerata necessaria, in accordo con le comuni pratiche e le raccomandazioni vaccinali, i prodotti devono essere somministrati in sedi separate.

### **Uso con trattamento immunosoppressivo**

Come con altri vaccini, pazienti in terapia immunosoppressiva possono non rispondere adeguatamente.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

Boostrix può essere usato durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

Per i dati relativi alla prevenzione della pertosse in bambini nati da madri vaccinate durante la gravidanza, vedere paragrafo 5.1.

Dati di sicurezza emersi da uno studio clinico controllato randomizzato (341 esiti di gravidanza) e da uno studio prospettico osservazionale (793 esiti di gravidanza), in cui Boostrix è stato somministrato a donne in gravidanza durante il terzo trimestre, non hanno dimostrato il verificarsi di effetti indesiderati correlati al vaccino sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato.

Non sono disponibili dati di sicurezza derivanti da studi clinici prospettici riguardo l'impiego di Boostrix o di PolioBoostrix durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza.

Dati derivanti dalla sorveglianza passiva in cui donne in gravidanza sono state esposte a Boostrix o a PolioBoostrix (vaccino dTpa-IPV) nel 3° o nel 2° trimestre non hanno dimostrato il verificarsi di effetti indesiderati correlati al vaccino sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato.

Come per altri vaccini inattivati, non si prevede che la vaccinazione con Boostrix danneggi il feto in qualsiasi trimestre di gravidanza.

Gli studi nell'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrio-fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

### **Allattamento**

L'effetto della somministrazione di Boostrix durante l'allattamento al seno non è stato valutato. Tuttavia, poiché Boostrix contiene tossoidi o antigeni inattivati, non sono attesi rischi per il neonato allattato al seno. Gli operatori sanitari devono valutare attentamente i rischi e i benefici della somministrazione di Boostrix alle donne che allattano al seno.

### **Fertilità**

Non sono disponibili dati nella specie umana provenienti da studi clinici prospettici. Gli studi nell'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

È improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### ***Riassunto del profilo di sicurezza***

Il profilo di sicurezza di seguito riportato, si basa su dati derivati da studi clinici nei quali Boostrix è stato somministrato a 839 bambini (dai 4 agli 8 anni di età) e 1.931 adulti, adolescenti e bambini (dai 10 ai 76 anni di età) (Tabella 1).

Gli eventi avversi più comuni riscontrati a seguito della somministrazione di Boostrix in entrambi i gruppi sono stati reazioni locali al sito di iniezione (dolore, rossore e gonfiore), riportati dal 23,7 – 80,6% dei soggetti in ciascuno studio. Questi effetti normalmente appaiono nel corso delle prime 48 ore dopo la vaccinazione. Tutti si sono risolti senza conseguenze.

#### ***Elenco tabellare delle reazioni avverse***

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti frequenze:

Molto comune:	( $\geq 1/10$ )
Comune:	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Non comune:	( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )
Raro:	( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )
Molto raro:	( $< 1/10.000$ )

Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

- Studi clinici

**Tabella 1:** Reazioni avverse segnalate negli studi clinici con Boostrix

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Reazioni avverse</i>	
		<i>Soggetti di età 4 - 8 anni (N=839)</i>	<i>Soggetti di età 10 - 76 anni (N = 1931)</i>
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Non comune	infezione del tratto respiratorio superiore	infezione del tratto respiratorio superiore, faringite
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non comune		linfadenopatia
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Comune	anoressia	
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Molto comune	irritabilità	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto comune	sonnolenza	cefalea
	Comune	cefalea	vertigini
	Non comune	disturbi dell'attenzione	sincope
<i>Disturbi oculari</i>	Non comune	congiuntivite	
<i>Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche</i>	Non comune		tosse
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	diarrea, vomito, disturbi gastrointestinali	nausea, disturbi gastrointestinali
	Non comune		diarrea, vomito
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non comune	rash	iperidrosi, prurito, rash
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non comune		artralgia, mialgia, rigidità articolare, rigidità muscoloscheletrica
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	reazioni al sito di iniezione (come rossore e/o gonfiore), dolore al sito di iniezione, stanchezza	reazioni al sito di iniezione (come rossore e/o gonfiore), malessere, stanchezza, dolore al sito di iniezione
	Comune	piressia (febbre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ inclusa febbre $> 39,0^{\circ}\text{C}$ ), gonfiore esteso dell'arto sottoposto a vaccinazione (che talvolta coinvolge l'articolazione adiacente)	piressia (febbre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), reazioni al sito di iniezione (come massa al sito di iniezione e ascesso sterile al sito di iniezione)
	Non comune	altre reazioni al sito di iniezione (come indurimento), dolore	piressia (febbre $> 39,0^{\circ}\text{C}$ ), malattia simil-influenzale, dolore

### Reattogenicità dopo dose ripetuta

Dati su 146 soggetti suggeriscono che è possibile osservare un lieve aumento nella reattogenicità locale (dolore, rossore, gonfiore) con vaccinazione ripetuta in base alla schedula a 0, 1, 6 mesi negli adulti (con età > 40 anni).

I dati suggeriscono che nei soggetti che hanno ricevuto una prima vaccinazione nell'infanzia con vaccino difterite-tetano-pertosse (DTP), la somministrazione di una seconda dose quale richiamo può dar luogo ad un aumento della reattogenicità locale.

- **Sorveglianza post-marketing:**

Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza.

**Tabella 2:** Reazioni avverse segnalate con Boostrix nel corso della vigilanza post-marketing

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Reazioni avverse</i>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non nota	reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche e reazioni anafilattoidi
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non nota	episodi ipotonici-iporesponsivi, convulsioni (con o senza febbre)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non nota	orticaria, angioedema
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non nota	astenia

A seguito della somministrazione di vaccini contenenti tossoide tetanico, sono state riportate molto raramente reazioni avverse a livello del sistema nervoso centrale o periferico, incluse paralisi ascendente o anche paralisi respiratoria (es: sindrome di Guillain-Barré).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Casi di sovradosaggio sono stati riportati durante la sorveglianza post marketing. Gli eventi avversi a seguito di sovradosaggio, quando riportati, erano simili a quelli riportati con la normale somministrazione del vaccino.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini batterici, vaccini pertossici, codice ATC: J07AJ52.

### Risposta immunitaria

Circa un mese dopo la vaccinazione di richiamo con Boostrix, sono stati osservati i seguenti tassi di siero protezione/sieropositività (tabella 3):

**Tabella 3:** Risposta immunitaria in bambini, adolescenti e adulti

<b>Antigeni</b>	<b>Risposta<sup>(1)</sup></b>	<b>Adulti ed adolescenti dai 10 anni di età ATP<sup>(2)</sup> N=1.694 (% vaccinati)</b>	<b>Bambini dai 4 anni di età ATP<sup>(2)</sup> N=415 (% vaccinati)</b>
Difterite	≥ 0,1 UI/ml	97,2%	99,8%
Tetano	≥ 0,1 UI/ml	99,0%	100%
Pertosse -tossoido pertossico -emoagglutinina filamentosa -pertactina	≥ 5 EL.U/ml	97,8% 99,9% 99,4%	99,0% 100,0% 99,8%

<sup>(1)</sup> Risposta: Quando al punto temporale specificato, una concentrazione di anticorpi contro difterite e tetano ≥ 0,1 UI/ml è stata considerata come sieroprotezione e una concentrazione di anticorpi contro la pertosse ≥ 5 EL.U/ml è stata considerata come sieropositività.

<sup>(2)</sup> ATP: In accordo al protocollo - comprende tutti i soggetti eleggibili, che avevano ricevuto una singola dose di richiamo di Boostrix, per i quali erano disponibili dati di immunogenicità per almeno un antigene al punto temporale specificato. N = il numero minimo di soggetti con dati disponibili per ciascun antigene.

Studi comparativi in adolescenti ed adulti hanno dimostrato che un mese dopo la vaccinazione i titoli anticorpali contro la difterite sono simili a quelli ottenuti con i vaccini Td di tipo adulto contenenti gli stessi antigeni di Boostrix; sono stati riscontrati titoli anticorpali contro il tetano inferiori in confronto ai vaccini Td di tipo adulto.

Come altri vaccini Td di tipo adulto, Boostrix induce titoli anticorpali più alti sia di anti-D sia di anti-T nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti.

### Persistenza della risposta immunitaria

Sono stati osservati i seguenti tassi di sieroprotezione/sieropositività in soggetti vaccinati secondo il protocollo (ATP<sup>1</sup>), da tre a 3,5 anni, da 5 a 6 anni e dai 10 anni dopo una prima vaccinazione con Boostrix (tabella 4):



**Tabella 4:** Persistenza della risposta immunitaria in bambini, adolescenti e adulti

Antigene	Risposta <sup>(2)</sup>	Adulti e adolescenti dai 10 anni di età (% vaccinati)						Bambini dai 4 anni di età (% vaccinati)	
		Persistenza a 3-3,5 anni		Persistenza a 5 anni		Persistenza a 10 anni		Persistenza a 3-3,5 anni	Persistenza da 5 a 6 anni
		Adulti <sup>(3)</sup> (N=309)	Adole- scenti <sup>(3)</sup> (N=261)	Adulti <sup>(3)</sup> (N=232)	Adole- scenti <sup>(3)</sup> (N=250)	Adulti <sup>(3)</sup> (N=158)	Adole- scenti <sup>(3)</sup> (N=74)	(N=118)	(N=68)
Difterite	≥ 0,1 UI/ml	71,2%	91,6%	84,1%	86,8%	64,6%	82,4%	97,5%	94,2%
	≥ 0,016 UI/ml <sup>(4)</sup>	97,4%	100%	94,4%	99,2%	89,9%	98,6%	100%	Non determinato
Tetano	≥ 0,1 UI/ml	94,8%	100%	96,2%	100%	95,0%	97,3%	98,4%	98,5%
Pertosse -tossoidi pertossico -emoagglutinina filamentosa -pertactina	≥ 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%

<sup>(1)</sup>ATP: In accordo al protocollo - comprende tutti i soggetti eleggibili, che avevano ricevuto una singola dose di richiamo di Boostrix, per i quali erano disponibili dati di immunogenicità per almeno un antigene al punto temporale specificato.

<sup>(2)</sup>Risposta: Quando al punto temporale specificato, una concentrazione di anticorpi contro difterite e tetano ≥ 0,1 UI/ml è stata considerata come sieroprotezione e una concentrazione di anticorpi contro la pertosse ≥ 5 EL.U/ml è stata considerata come sieropositività.

<sup>(3)</sup>I termini 'adulto' e 'adolescente' riflettono l'età in cui i soggetti hanno ricevuto la loro prima vaccinazione con Boostrix.

<sup>(4)</sup>Percentuale di soggetti con concentrazioni anticorpali associate alla protezione contro la malattia (≥ 0,1 UI/ml mediante test ELISA o ≥ 0,016 UI/ml mediante un test di neutralizzazione in vitro Vero-cell).

N = il numero minimo di soggetti con dati disponibili per ciascun antigene

#### *Efficacia nella protezione contro la pertosse*

Gli antigeni della pertosse contenuti in Boostrix sono una parte integrante del vaccino pediatrico pertossico acellulare combinato (Infanrix), per il quale l'efficacia dopo la vaccinazione primaria è stata dimostrata in uno studio di efficacia nei contatti familiari. I titoli anticorpali di tutti e tre i componenti della pertosse in seguito a vaccinazione con Boostrix, risultano più elevati di quelli osservati durante lo studio di efficacia nei contatti familiari.

Sulla base di questi confronti, Boostrix fornisce una protezione contro la pertosse, anche se il grado e la durata della protezione offerta dal vaccino non è determinata.

#### *Protezione passiva contro la pertosse nei lattanti (di età inferiore ai 3 mesi) nati da madri vaccinate durante la gravidanza*

In uno studio randomizzato, incrociato, controllato vs placebo, sono state dimostrate concentrazioni più elevate di anticorpi della pertosse al momento del parto nel sangue cordonale di neonati nati da madri vaccinate con Boostrix (gruppo dTpa; N=291) rispetto a placebo (gruppo di controllo; N=292) a 27-36 settimane di gravidanza. Le concentrazioni medie geometriche nel sangue cordonale degli anticorpi contro gli antigeni della pertosse PT, FHA e PRN sono state 46,9, 366,1 e 301,8 UI/ml nel gruppo dTpa e 5,5, 22,7 e 14,6 UI/ml nel gruppo di controllo. Ciò corrisponde a titoli anticorpali che sono 8, 16 e 21 volte più elevati nel sangue cordonale di neonati nati da madri vaccinate rispetto ai controlli. Questi titoli anticorpali possono fornire una protezione passiva contro la pertosse come mostrato dagli studi osservazionali di efficacia sul campo.

### *Immunogenicità nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia nati da madri vaccinate durante la gravidanza*

L'immunogenicità di Infanrix hexa (vaccino coniugato contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliovirus inattivato, *Haemophilus influenzae* tipo b) in lattanti e bambini nella prima infanzia nati da madri sane vaccinate con Boostrix a 27-36 settimane di gravidanza è stata valutata in due studi clinici.

Infanrix hexa è stato co-somministrato con un vaccino coniugato pneumococcico 13-valente ai lattanti per la vaccinazione primaria (n=268) e agli stessi bambini tra gli 11 e i 18 mesi come dose di richiamo (n=229).

Dopo la vaccinazione primaria e quella di richiamo, i dati immunologici non hanno mostrato interferenza clinicamente rilevante della vaccinazione materna con Boostrix sulle risposte dei lattanti e dei bambini nella prima infanzia agli antigeni di difterite, tetano, epatite B, poliovirus inattivato, *Haemophilus influenzae* tipo b o a quelli pneumococcici.

Sono state osservate concentrazioni anticorpali minori contro gli antigeni della pertosse dopo la vaccinazione primaria (PT, FHA e PRN) e di richiamo (PT, FHA) nei lattanti e bambini nella prima infanzia nati da madri vaccinate con Boostrix durante la gravidanza. Gli incrementi delle concentrazioni anticorpali anti-pertosse misurati da prima del richiamo a 1 mese dopo il richiamo hanno avuto la stessa ampiezza nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia nati da madri vaccinate con Boostrix o con placebo, dimostrando l'efficace stimolazione del sistema immunitario. In assenza di correlati di protezione per la pertosse, la rilevanza clinica di tali osservazioni resta da comprendere appieno. Tuttavia, gli attuali dati epidemiologici sulla pertosse a seguito dell'implementazione della immunizzazione materna con dTpa non suggeriscono alcuna rilevanza clinica di questa interferenza nella risposta immunitaria.

### *Efficacia nella protezione contro la pertosse nei bambini nati da madri vaccinate durante la gravidanza*

L'efficacia dei vaccini Boostrix o PolioBoostrix (VE) è stata valutata in tre studi osservazionali, nel Regno Unito, in Spagna e in Australia. Il vaccino è stato utilizzato durante il terzo trimestre di gravidanza per proteggere i bambini al di sotto dei 3 mesi di età contro la pertosse, nell'ambito di un programma di vaccinazione materna.

I dettagli di ogni disegno di studio ed i risultati sono riportati nella Tabella 5.

**Tabella 5:** VE contro la pertosse nei bambini di età inferiore ai 3 mesi nati da madri vaccinate durante il terzo trimestre di gravidanza con Boostrix/ Polio Boostrix.

<b>Sede dello studio</b>	<b>Vaccino</b>	<b>Disegno dello studio</b>	<b>Efficacia della vaccinazione</b>
<b>Regno Unito</b>	<i>Polio Boostrix</i>	Retrospettivo, metodo di screening	88% (95% IC: 79, 93)
<b>Spagna</b>	<i>Boostrix</i>	Prospettico, caso-controllo abbinato	90.9% (95% IC: 56.6, 98.1)
<b>Australia</b>	<i>Boostrix</i>	Prospettico, caso-controllo abbinato	69% (95% IC: 13, 89)

IC: intervallo di confidenza

Se la vaccinazione materna avviene entro due settimane prima del parto, l'efficacia del vaccino nel neonato può essere inferiore a quella indicata nella tabella.

### *Risposta immunitaria dopo una dose ripetuta di Boostrix*

È stata valutata l'immunogenicità di Boostrix somministrato 10 anni dopo una precedente dose di richiamo con vaccino(i) contenente difterite, tetano e pertosse acellulare ad antigene ridotto. Un mese dopo la

vaccinazione una percentuale > al 99% dei soggetti risultava sieroprotetta contro la difterite e il tetano e sieropositiva contro la pertosse.

#### *Risposta immunitaria nei soggetti senza storia vaccinale precedente o con storia vaccinale non nota*

Dopo la somministrazione di una dose di Boostrix a 83 adolescenti di età compresa fra 11 e 18 anni, senza precedente vaccinazione antipertosse e senza vaccinazione contro difterite e tetano nei 5 anni precedenti, tutti i soggetti erano sieroprotetti contro tetano e difterite. Il tasso di sieropositività dopo una dose variava fra il 87% ed il 100% per i differenti antigeni della pertosse.

Dopo la somministrazione di una dose di Boostrix a 139 adulti con età  $\geq 40$  anni che non hanno ricevuto nessun vaccino contenente difterite e tetano negli ultimi 20 anni, più del 98,5% degli adulti era risultato sieropositivo a tutti e tre gli antigeni della pertosse e l'81,5% e il 93,4% è risultato sieroprotetto contro la difterite e il tetano rispettivamente. Dopo la somministrazione di due dosi aggiuntive uno e sei mesi dopo la prima dose, il tasso di sieropositività era del 100% per tutti e tre gli antigeni della pertosse e il tasso di sieroprotezione per la difterite e il tetano avevano raggiunto il 99,3% e il 100% rispettivamente.

#### *Risposta immunitaria e profilo di sicurezza nei soggetti in trattamento attivo per patologie ostruttive delle vie aeree*

La sicurezza e l'immunogenicità di Boostrix sono state valutate in uno studio descrittivo di meta-analisi che ha raccolto i dati di 222 soggetti di età  $\geq 18$  anni vaccinati con Boostrix nel corso di un trattamento attivo per patologie ostruttive delle vie aeree quali asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Un mese dopo la vaccinazione con Boostrix, le risposte immunitarie contro gli antigeni di difterite e tetano in termini di tassi di sieroprotezione ( $\geq 0.1$  UI/mL) erano rispettivamente dell'89,0% e del 97,2% e contro la pertosse le risposte alla vaccinazione di richiamo erano del 78,3 %, del 96,1 % e del 92,2 % rispettivamente contro tossoide pertussico [PT], emoagglutinina filamentosa [FHA] e pertactina [PRN]. Questi risultati sono coerenti con le risposte ottenute nella popolazione adulta generale e con un profilo di sicurezza simile.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### **Tossicologia riproduttiva**

#### *Fertilità*

I dati non clinici ottenuti con Boostrix rivelano l'assenza di un rischio specifico per la specie umana sulla base degli studi convenzionali di fertilità femminile in ratti e conigli.

#### *Gravidanza*

I dati non clinici ottenuti con Boostrix rivelano l'assenza di un rischio specifico per la specie umana sulla base degli studi convenzionali di sviluppo embriofetale in ratti e conigli, ed anche di tossicità al parto e di tossicità postnatale in ratti (fino al termine del periodo di allattamento).

### **Tossicologia e/o farmacologia animale**

I dati preclinici ricavati dagli studi convenzionali di sicurezza e di tossicità non hanno evidenziato particolari rischi per la specie umana.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

I dati di stabilità indicano che Boostrix è stabile fino a una temperatura di 37°C per 7 giorni. Al termine di questo periodo Boostrix deve essere utilizzato oppure eliminato. Questi dati sono volti a fornire una guida agli operatori sanitari solo nel caso di una temporanea escursione di temperatura.

### **Non congelare.**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Siringa preriempita

0,5 ml di sospensione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con un tappo (gomma butilica) con o senza aghi in confezioni da 1 o da 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Prima dell'uso, il vaccino deve essere a temperatura ambiente e deve essere agitato bene in modo da ottenere una sospensione bianca, torbida, omogenea. Prima della somministrazione il vaccino deve essere ispezionato visivamente per accertare l'assenza di particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Nel caso si verificasse uno dei due fenomeni, non somministrare il vaccino.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline S.p.A. - Viale dell'Agricoltura 7 - 37135 Verona - Italia

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

034813067 “sospensione iniettabile in siringa preriempita” 1 Siringa da 0,5 ml senza ago  
034813079 “sospensione iniettabile in siringa preriempita” 10 Siringhe da 0,5 ml senza ago  
034813117 “sospensione iniettabile in siringa preriempita” 1 Siringa da 0,5 ml con 1 ago  
034813129 “sospensione iniettabile in siringa preriempita” 10 Siringhe da 0,5 ml con 10 aghi  
034813168 “sospensione iniettabile in siringa preriempita” 1 Siringa da 0,5 ml con 2 aghi  
034813170 “sospensione iniettabile in siringa preriempita” 10 Siringhe da 0,5 ml con 20 aghi

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE**

13 febbraio 2001 / 10 agosto 2011

**10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco